

Über Thienopyrimidine und Thienopyrazole

von

Helmut Ludwig Schmidt

aus

Nürnberg

Über Thienopyrimidine und Thienopyrazole

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
zur
Erlangung des Doktorgrades



vorgelegt
von
Helmut Ludwig Schmidt
aus
Nürnberg

Als Dissertation genehmigt
von der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Tag der mündlichen Prüfung: 24. 2. 1969

Dekan:	Professor Dr. H. Wegener
Erstberichterstatter:	Professor Dr. H. Fießelmann
Zweitberichterstatter:	Professor Dr. H. J. Bestmann

Meinen lieben Eltern

Meinen geliebten Eltern,
dem Verfasser des, unter dem Namen,
erschienenen, über die Stellung des Dichters und seine
Aufgabe, erschienenen, Buches, dessen die obige
Tafel und das Buch, dessen ich mich
bediene, dessen Verfasser ich bin.

Meinem verehrten Lehrer,
 Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann,
 möchte ich für die Stellung des Themas und seine
 stets wohlwollenden Ratschläge, welche die Arbeit
 formten und ihre Durchführung in dieser Art erst
 ermöglichten, meinen herzlichen Dank aussprechen.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Zusammenfassung	1
Theoretischer Teil	3
1. Über Thienopyrimidine	3
1.1 Einleitung	3
1.2 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidine aus o-Aminonitrilen	10
1.2.1 Umsetzungen der o-Aminonitrile mit Formamid	10
1.2.2 Umsetzungen der o-Aminonitrile mit Orthoameisensäureester und Ammoniak	11
1.2.2.1 Äthoxymethylenamino-verbindungen	12
1.2.2.2 Ringschluß mit Ammoniak	14
1.2.2.3 IR-Spektren der 4-Aminopyrimidine	16
1.2.2.4 H-KMR-Spektren der 4-Amino- pyrimidine IV, V und VI	18
1.2.2.5 Massenspektren der 4-Amino- pyrimidine IV, V und VI	19
1.2.3. Abbau der 4-Aminothienopyrimidine IV und V mit Raney-Nickel	20
1.2.4 Darstellung von Methylderivaten	21
1.2.4.1 4-Imino-3-methylderivate	21
1.2.4.2 4-Methylaminoderivate	22
1.2.4.3 4-Dimethylaminoderivate	25
1.2.4.4 Tabelle der wichtigsten Banden der IR- Spektren der Verbindungen XIII bis XVIII.	26

1.2.5	Darstellung von Acylderivaten des 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) und des 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V)	26
1.2.6	Übersicht über die dargestellten 4-Amino-dihydrothieno- und 4-Amino-thieno[3,4-d]-pyrimidine und ihre Derivate	28
1.3	4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidine	29
1.3.1	Aus 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidinen	29
1.3.1.1	IR-Spektren der 4-Hydroxypyrimidine	31
1.3.1.2	H-KMR-Spektren der 4-Hydroxypyrimidine XXIII und XXII	33
1.3.1.3	Massenspektren der 4-Hydroxypyrimidine XXIII, XXIV und XXII	35
1.3.2	Abbau der 4-Hydroxythienopyrimidine XXIII und XXII mit Raney-Nickel	36
1.3.3	Darstellung von Methylderivaten	37
1.3.3.1	N-Methylderivate	37
1.3.3.2	O-Methylderivate	39
1.3.3.3	Tabelle der wichtigsten Banden der IR-Spektren der Methylverbindungen XXVI-XXIX.	40
1.3.3.4	Übersicht über die dargestellten 4-Hydroxy-dihydrothieno- und 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidine und ihre N- und O-Methylderivate	41
1.4	Zusammenfassende Darstellung der IR-Spektren der 4-Amino- und 4-Hydroxy-dihydrothieno- und -thieno[3,4-d]pyrimidine und einiger Methylderivate	42
1.5	Über die Natur der tautomerisierbaren 4-Hydroxy- und 4-Amino-dihydrothieno- und -thieno[3,4-d]pyrimidine (XXIII, XXII, IV und VI)	43

1.5.1	Vergleich der UV-Spektren der Hydroxy- und Aminopyrimidine und der Methyl-derivate ...	45
1.5.2	4-Hydroxy- und 4-Amino-thieno[3,4-d]-pyrimidin	45
1.5.2.1	4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin	46
1.5.2.2	4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin	47
1.5.3	4-Hydroxy- und 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin	49
1.5.3.1	4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin	50
1.5.3.2	4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin.	51
1.6	4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin und 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin	53
1.7	4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin	56
1.8	Versuche zur Darstellung der Grundkörper 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin und Thieno[3,4-d]pyrimidin	58
2.	Über Thienopyrazole	61
2.1	Einleitung	61
2.2	Reaktionen der 4- bzw. 2-Methoxycarbonylthiophanone-(3) und des 4-Cyan-thiophanons-(3) mit Phenylhydrazin	66
2.2.1	Darstellung der Phenylhydrazone	66
2.2.2	Ringschluß zu Hydroxy- bzw. Amino-thienopyrazolen	71
2.2.2.1	IR-Spektren der 3-Hydroxy- bzw. 3-Amino-pyrazole	74
2.2.2.2	H-KMR-Spektren der 3-Hydroxypyrazole XLVII und XLIX	78
2.2.2.3	Massenspektren der 3-Hydroxypyrazole XLVII und XLIX	79

2.2.3	Abbau von 3-Hydroxy- und 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol mit Raney-Nickel	80
2.2.4	3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c] pyrazol	81
2.2.5	Acetylierung der 3-Hydroxy-dihydrothienopyrazole	83
2.2.6	Darstellung einiger Sulfone	85
Experimenteller Teil		88
3.	Darstellung der Ausgangsstoffe	88
4-Cyan-thiophanon-(3) (XXXVIII)		88
3-Amino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (I)		88
3-Amino-4-cyan-2-methyl-2,5-dihydrothiophen (II)		89
3-Amino-4-cyan-thiophen (III)		89
4-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXVI)		90
4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-(3) (XXXVII)		91
2-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXIX)		92
2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-(3) (XL)		92
4.	Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen	93
4.1	Thienopyrimidine	93
4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV)		93
4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin (V)		94
4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI)		95
4-Amino-7-methyl-thieno[3,4-d]pyrimidin (X)		96
3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (VII)		97
3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2-methyl-2,5-dihydrothiophen (VIII)		98
3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-thiophen (IX)		98

Abbau der Verbindung IV mit Raney-Nickel	
4-Amino-5,6-dimethyl-pyrimidin (XI)	99
Abbau der Verbindung V mit Raney-Nickel	
4-Amino-5-methyl-6-äthyl-pyrimidin (XII)	100
4-Imino-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XIII)	100
4-Imino-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV)	101
4-Methylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XV)	102
4-Methylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVI)	103
4-Dimethylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XVII)	104
4-Dimethylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVIII)	105
4-Acetamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XIX)	106
4-Acetamino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XX)	107
4-Benzamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXI)	107
4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII)	108
4-Hydroxy-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XXIV)	109
4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXII)	109
Abbau der Verbindungen XXIII und XXII mit Raney- Nickel zu 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-pyrimidin (XXV)	111
4-Oxo-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XXVI)	112
4-Oxo-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXVII)	112
4-Methoxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XXVIII)	113
4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIX)	114
4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXX)	115
4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXXI)	116
4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin- hydrochlorid (XXXII)	117
4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]- pyrimidin (XXXIV)	118
5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXV)	119

4.2	Thienopyrazole	120
	4-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLI)	120
	4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLII)	120
	4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIII)	121
	2-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIV)	121
	2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLV)	122
	Phenylhydrazid (XLVI) der 4-Methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon-carbonsäure-(2)	122
	3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]-pyrazol (XLVII)	123
	3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (XLVIII)	124
	3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]-pyrazol (XLIX)	124
	3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol (L)	125
	3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]-pyrazol (LII)	125
	Abbau der Verbindung XLVII mit Raney-Nickel	
	5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIII)	126
	Abbau der Verbindung LII mit Raney-Nickel	
	5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIV)	127
	3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]-pyrazol (LV)	127
	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]-pyrazol (LVI)	128
	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LVII)	129
	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]-pyrazol (LVIII)	129

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]- pyrazol-5,5-dioxyd (LIX)	130
3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]- pyrazol-5,5-dioxyd (LX)	130
3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]- pyrazol-5,5-dioxyd (LXI)	131
Literaturverzeichnis	132

ZUSAMMENFASSUNG

α,β -Ungesättigte, cyclische β -Aminonitrile lassen sich mit Formamid oder durch Behandeln mit Orthoameisensäure-triäthylester und Ringschluß mit Ammoniak zu 5,6-substituierten 4-Aminopyrimidinen umsetzen.

In der vorliegenden Arbeit wird die entsprechende Darstellung von 4-Amino-5,7-dihydrothieno- und 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidinen aus 3-Amino-4-cyan-2,5-dihydrothiophenen und 3-Amino-4-cyan-thiophen beschrieben.

Hydrolyse der 4-Aminopyrimidine führt zu den 4-Hydroxyverbindungen.

Die beschriebenen 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidine liegen in der Aminoform vor, während die 4-Hydroxyverbindungen die Säureamidform bevorzugen. Dies läßt sich für die kristallinen Substanzen mit Hilfe der IR-Spektren und für die alkoholischen Lösungen durch Vergleich der UV-Spektren mit denen geeigneter N- und O-Methylderivate, deren Darstellung ebenfalls beschrieben wird, zeigen.

Entschwefeln der 4-Amino- und 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidine mit Raney-Nickel führt zu zum Teil bekannten 4-Amino- bzw. 4-Hydroxy-5,6-dialkylpyrimidinen.

Die 4-Hydroxy-thienopyrimidine ergeben mit Phosphoroxychlorid die 4-Chlorderivate mit leicht ersetzbarem Chlor. 4-Chlor-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin läßt sich mit Thioharnstoff zur 4-Mercaptoverbindung umsetzen, die auch aus dem 3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen durch Ringschluß mit Natriumhydrogensulfid leicht zugänglich ist. Durch reduktive Entfernung des Chlors erhält man den Grundkörper 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird die Darstellung einiger 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-dihydrothieno[3,4-c]- und -[3,2-c]pyrazole beschrieben. Durch Umsetzung geeigneter

Thiophanon-carbonsäureester mit Phenylhydrazin entstehen die Phenylhydrazone, welche im alkalischen Medium zu den genannten Hydroxypyrazolen ringschließen.

Aus dem 4-Cyan-thiophanon-(3) konnte über das Phenylhydrazon durch Ringschluß im sauren Medium das 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol erhalten werden.

Diese Dihydrothienopyrazole lassen sich ebenfalls mit Raney-Nickel zu bekannten 1-Phenyl-3,4-dialkyl-5-hydroxy- oder -amino-pyrazolen entschwefeln.

Die 3-Hydroxy-dihydrothieno-pyrazole geben mit Diazomethan oder Acetylchlorid die O-Methyl- bzw. O-Acetyl-derivate, wie sich mit Hilfe der IR-Spektren zeigen läßt. Mit Wasserstoffperoxyd/Eisessig gelangt man zu den entsprechenden Sulfonen.

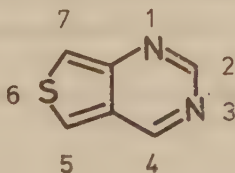
THEORETISCHER TEIL

1. Über Thienopyrimidine

1.1 Einleitung

Wegen der großen biologischen Bedeutung von Pyrimidin- und Purinderivaten wurden bereits zahlreiche Arbeiten zur Darstellung von Strukturanalogen dieser Verbindungen durchgeführt. Da es sich hierbei möglicherweise um Antagonisten der in der Natur vorkommenden Substanzen handelt, und auch von etlichen Autoren ^{1,2)} unter anderem tumorhemmende Wirkungen festgestellt wurden, kommt diesen Untersuchungen ganz besondere Bedeutung zu.

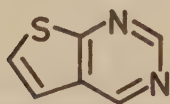
Ziel dieses Teils der vorliegenden Arbeit war es, 4-Amino-, 4-Hydroxy- und 4-Mercaptopyrimidine mit [3,4-d]-ankondensiertem Dihydrothiophen- und Thiophenring darzustellen. Bei der Nomenklatur der von uns synthetisierten Verbindungen halten wir uns an die Regeln der American Chemical Society, wie sie im Ringindex ³⁾ festgelegt sind. Der bisher noch unbekannte Grundkörper, dessen 5,7-Dihydroverbindung wir erstmals darstellten, wird hiernach als



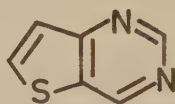
Thieno[3,4-d]pyrimidin

bezeichnet. Die Numerierung der Substituenten beginnt rechts oben am N-Atom und verläuft im Uhrzeigersinn um das gesamte Ringsystem.

Je nach der Stellung des Schwefelatoms sind noch die [2,3-d]- und [3,2-d]-Isomeren zu unterscheiden:

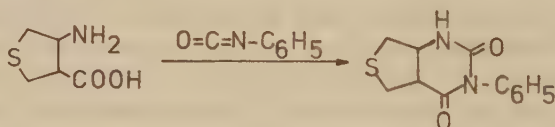


Thieno[2,3-d]pyrimidin

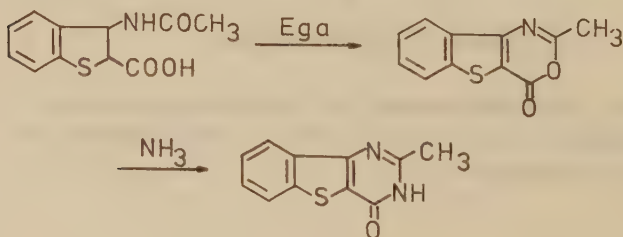


Thieno[3,2-d]pyrimidin

Erstmals wird über die Synthese eines derartigen Ring-systems 1947 von B.R.BAKER und Mitarb.⁴⁾ im Rahmen ihrer Untersuchungen über Substanzen mit Biotinaktivität berichtet. So stellten sie z.B. vom 3-Amino-4-carboxy-tetrahydrothiophen ausgehend mit Phenylisocyanat ein 3-Phenyl-tetrahydrothieno-uracil dar.

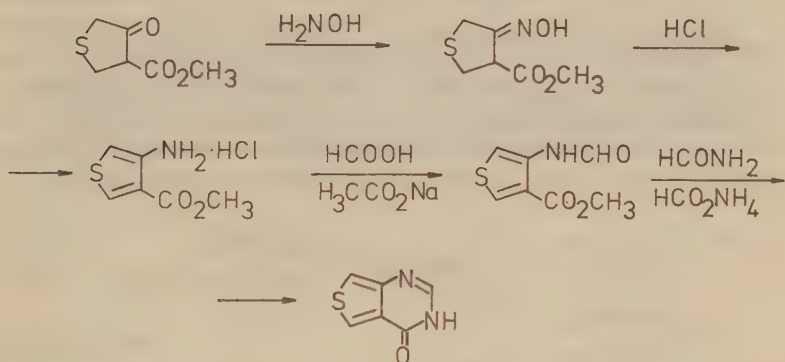


1948 gelang E.W.MC CLELLAND und D.W.STAMMERS⁵⁾ die Darstellung des 2-Methyl-4-hydroxy-thionaphtheno[3,2-d]-pyrimidins durch Umsetzung von 2-Carboxy-3-acetaminothionaphthen mit Essigsäureanhydrid und Behandeln des entstandenen Oxazinons mit Ammoniak.



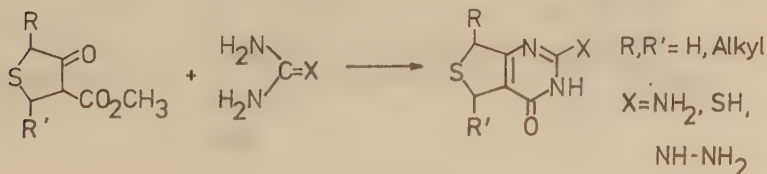
Eine Synthese der entsprechenden [2,3-d]-Verbindung veröffentlichten kürzlich K.GEWALD und G.NEUMANN ⁶⁾.

1953 berichten B.R.BAKER und Mitarb. ⁷⁾ über Thieno[2,3-d]-, -[3,2-d]- und -[3,4-d] pyrimidine, die sie als Zwischenprodukte für die Synthese von Thiophenanalogen des gegen Malaria wirksamen Hydrangea-Alkaloids herstellten. So erhielten sie aus 4-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) auf folgendem Wege

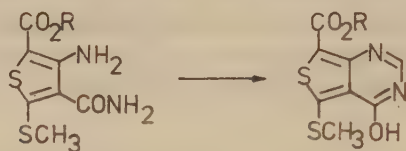


das 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin, eine Substanz, welche auch wir auf anderem Wege synthetisierten.

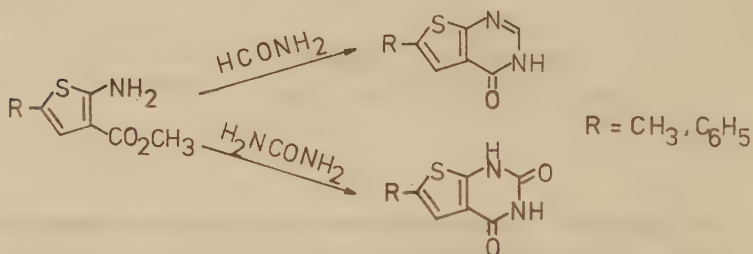
H.FIESSELMANN und U.TERGAU ⁸⁾ gelang 1962 durch Umsetzung von Guanidin bzw. Thioharnstoff mit Thiophanoncarbonsäureestern die Synthese vieler 2,4-disubstituierter Dihydrothieno[3,2-d]- und -[3,4-d]pyrimidine, z.B. :



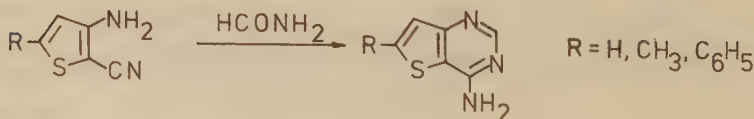
Die Umsetzungen von substituierten 3-Amino-2-cyan- oder 3-Amino-4-carbamoyl-thiophenen mit Orthoameisensäure-ester und Ammoniak oder mit Formamid zu Thieno[3,2-d]- bzw. -[3,4-d]pyrimidinen beschrieben 1962 R.GOMPPER und Mitarb.⁹⁾.



H.FIESSELMANN und A.KLAU¹⁰⁾ gelang 1964 analog der St.v.Niementowski-Reaktion¹¹⁾ der Ringschluß von 2-Amino-thiophencarbonsäure-3-estern mit Formamid zu 6-substituierten 4-Hydroxy-thieno[2,3-d]pyrimidinen, oder mit Harnstoff zu den entsprechenden 2,4-Dihydroxyverbindungen.

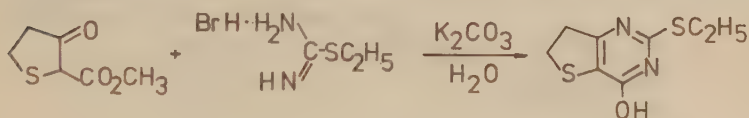


Schließlich stellten 1965 H.FIESSELMANN und H.PIRNER¹²⁾ entsprechende am Thiophenrest substituierte 4-Amino-thieno[3,2-d]pyrimidine aus 3-Amino-2-cyan-thiophenen und Formamid dar.

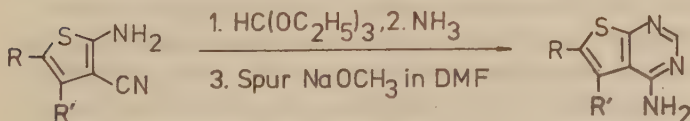


Es wurden auch gelegentlich Versuche unternommen, an geeignet substituierte Pyrimidinringe den "Schwefelring" anzukondensieren und so zu Dihydrothienopyrimidinen zu gelangen ^{13,14}).

Während des Verlaufs unserer Arbeiten erschienen mehrere Patentanmeldungen der Firmen Dr.K.Thomae und Boehringer-Ingelheim ¹⁵), in denen die Synthese zahlreicher 2-substituierter 4-Hydroxy- und 4-Amino-dihydrothieno- und -thieno-[3,2-d]- bzw. -[3,4-d]pyrimidine beschrieben wird. Diese Verbindungen sollen kardiovaskuläre, sedative, diuretische, analgetische, antipyretische und zytostatische Aktivität zeigen. Als Ausgangssubstanzen wurden hier Thiophanon-carbonsäureester verwendet, die sich im alkalischen Medium mit Alkylisothiuroniumsalzen, Amiden und Amidinen umsetzen ließen, z.B. :

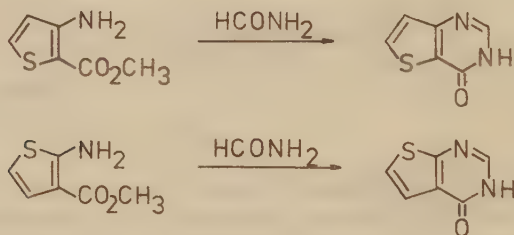


In einer Reihe von Veröffentlichungen berichten E.C.TAYLOR und Mitarb. ^{16,17,18}) über die Umsetzungen von heterocyclischen o-Aminonitrilen mit Orthoameisensäureäthylester und Ammoniak oder Aminen zu entsprechenden Aminopyrimidinen, 1966 und 1967 auch zu 5,6-disubstituierten 4-Amino-thieno-[2,3-d]pyrimidinen ^{19,20}).

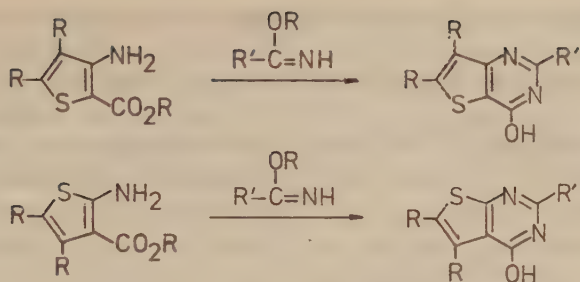


Ebenfalls mit der Synthese von Thieno[2,3-d]pyrimidinen durch Umsetzung von 2-Amino-3-cyan-thiophenen mit Amidin und Amidinen befaßt sich die 1966 erschienene Dissertation von A.M.CHAKO ²¹⁾.

Im Jahre 1967 veröffentlichten M.ROBBÁ und Mitarb. ²²⁾ ihre Untersuchungen über die Synthesen von Thienopyrimidinen, die aber wieder in [3,2-d]- und [2,3-d]-Stellung verknüpft sind. Sie gelangten, von 3-Amino-thiophen-2-carbonsäureestern bzw. -amiden ausgehend, die sie nach dem in unserem Laboratorium von H.FIESSELMANN und H.MECKL ²³⁾ ausgearbeiteten Verfahren erhielten, mit Formamid oder durch Umsetzung mit Ameisensäure über die Formaminoderivate und anschließenden Ringschluß mit Ammoniak zum 4-Hydroxy-thieno[3,2-d]-pyrimidin. Analog erhielten sie von den 2-Amino-thiophen-3-carbonsäurederivaten ausgehend das 4-Hydroxy-thieno[2,3-d]-pyrimidin.



Zu ähnlichen 4-Hydroxy-thieno[3,2-d]- und -[2,3-d]pyrimidinen führten auch die Arbeiten von W.RIED und Mitarb. ²⁴⁾ und einigen russischen Autoren ²⁵⁾, die zum größten Teil erst 1968 veröffentlicht wurden. Hiernach wurden diese Verbindungen aus entsprechenden Amino-thiophencarbonsäureestern durch Umsetzung mit Nitrilen oder deren Abkömmlingen wie Imidsäureestern, Amidinen, Amidoximen und Säureamiden erhalten :



Wie aus dieser Einführung ersichtlich, besteht immer noch die Lücke in bezug auf die Synthese der am Pyrimidinring nur in 4-Stellung substituierten Dihydrothieno- und Thieno-[3,4-d]pyrimidine, welche nun dieser erste Teil der vorliegenden Arbeit ausfüllen soll.

1.2 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidine aus o-Aminonitrilen

1.2.1 Umsetzungen der o-Aminonitrile mit Formamid

ST.v.NIEMENTOWSKY ¹¹⁾ erhielt bei der Umsetzung von An-
thranilsäure mit Formamid nach folgendem Schema 4-Hydroxy-
chinazolin :



Eine Variante dieser Reaktion ist nach J.F.MEYER und E.C.
WAGNER ²⁶⁾ die Umsetzung von entsprechenden o-Aminonitri-
len mit Formamid, bei der man zu 4-Aminochinazolin ge-
langt :

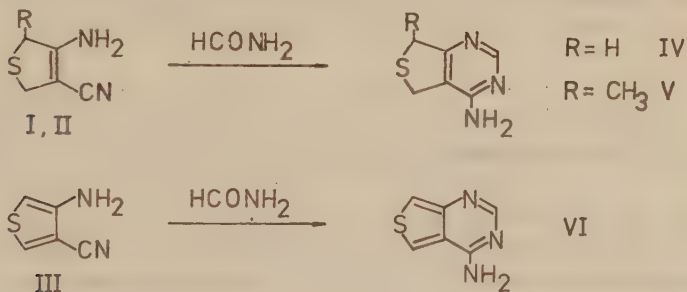


In den letzten Jahren wurde diese Reaktion von mehreren
Autoren ^{9,12,21,27-31)} auch auf heterocyclische o-Amino-
nitrile ausgedehnt, wobei 4-Aminopyrimidine mit an der
d-Seite angeknüpftem O-, N- oder S-Heterocyclus entstanden.
Wir wendeten diese Umsetzung nun auf einige erstmals in
unserem Laboratorium dargestellte 3-Amino-4-cyan-thiophene
an.

Zuerst setzten wir 3-Amino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (I)
und die entsprechende 2-Methylverbindung (II) ein. I und II
ließen sich in einer Variante der von H.FIESSELMANN und
S.WILD ³²⁾ beschriebenen Methode aus den 4-Cyan-thiophan-

onen (siehe H.FIESELNANN und K.H.BÜTTNER ³³⁾, bzw. H.FIESELNANN und S.WILD ³²⁾) durch Ammonacetatschmelze bzw. Behandeln mit Ammoniak leicht darstellen. Nach Dehydrierung des ersteren (I) mit Brom in Methylenchlorid (siehe H.FIESELNANN und Mitarb. ³⁴⁾) erhielten wir das 3-Amino-4-cyan-thiophen (III).

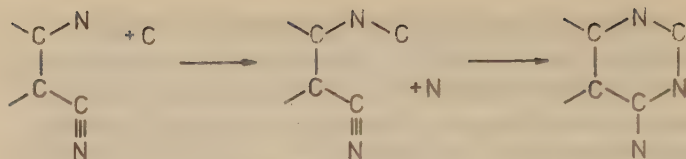
Mit Formamid auf maximal 200° erhitzt, ergeben diese o-Aminonitrile I, II und III in etwa 30%-igen Ausbeuten 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV), 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V) und 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI).



Am besten ließen sich die schwarzen Reaktionsprodukte nach dem Abtrennen des überschüssigen Formamids durch Sublimieren im Ölpumpenvakuum oder Umkristallisieren aus Alkohol unter Zusatz von viel Aktivkohle reinigen.

1.2.2 Umsetzungen der o-Aminonitrile mit Orthoameisensäureester und Ammoniak

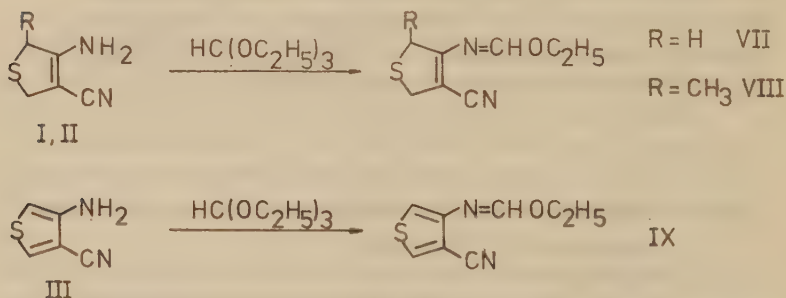
Da die Ausbeuten an substituierten 4-Aminopyrimidinen bei der oben beschriebenen Reaktion mit Formamid nicht befriedigend waren, stellten wir diese Verbindungen noch entsprechend folgendem Schema dar:



Dieses Verfahren wurde von G. SHAW und D. N. BUTLER ³⁵⁾ und von E. C. TAYLOR und Mitarb. ^{16, 17)} in den letzten Jahren mehrmals angewandt und beschrieben. Der erste Schritt verläuft analog der bereits von L. CLAISEN ³⁶⁾ beschriebenen Umsetzung von Anilin mit Orthoameisensäuretriäthylester (vgl. auch R. L. SHRINER und F. W. NEUMANN ³⁷⁾).

1.2.2.1 Äthoxymethylenamino-Verbindungen

Die oben genannten 3-Amino-4-cyan-thiophene I, II und III setzten wir durch mehrstündiges Kochen mit Orthoameisensäuretriäthylester (bei I unter Zusatz von Essigsäureanhydrid) zu den entsprechenden 3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-thiophenderivaten VII, VIII und IX um.



Diese farblosen Verbindungen schmelzen sehr niedrig und sind nicht sehr beständig, vor allem feuchtigkeitsemp-

findlich. Wir erhielten sie in guten Ausbeuten.

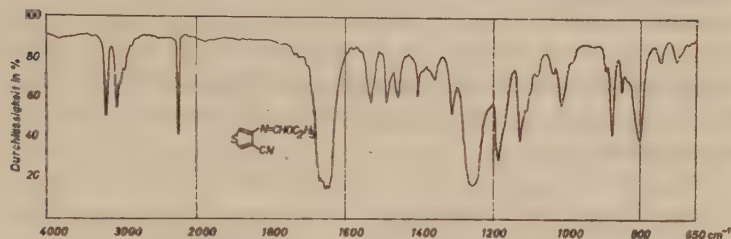


Abb.1: IR-Spektrum des 3-Äthoxymethylenamino-4-cyanthiophen (IX)

Die IR-Spektren der drei Verbindungen (VII,VIII,IX) sind einander sehr ähnlich, wie die folgende Zuordnungstabelle zeigt. Der Hauptunterschied besteht im Auftreten der "Thiophenbande" bei 1520 cm^{-1} im Falle der Verbindung IX.

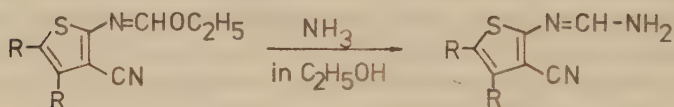
Tabelle 1: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen VII, VIII und IX

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
VII	3010,2960,2850	C-H
VIII	2995,2930,2850	
IX	3150,3020,2970,2920	
VII/VIII/IX	2210/2190/2920	C≡N
VII	1630,1615	C=C und C=N
VIII	1640,1630	
IX	1660,1640,1630	
IX	1520	Thiophenbande
VII	1275,1257,1198,1163	C-O
VIII	1255,1230,1150	
IX	1250,1180,1125	

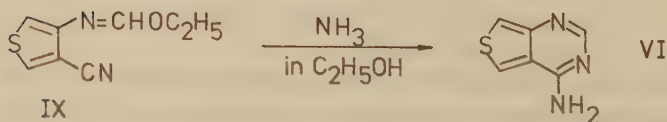
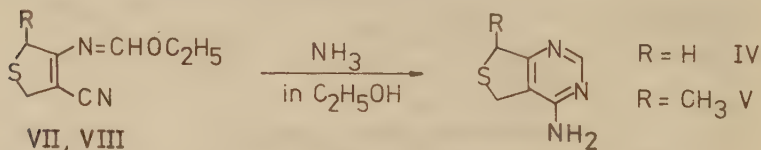
(Alle in dieser Arbeit besprochenen IR-Spektren von Festsubstanzen sind in KBr aufgenommen.)

1.2.2.2 Ringschluß mit Ammoniak

Äthoxymethylenamino-Verbindungen, die auch als Iminoäther aufgefaßt werden können, reagieren leicht mit Ammoniak oder Aminen unter Ersatz der O-Alkylgruppe zu den entsprechenden Formamidinen. So konnten z.B. E.C.TAYLOR und Mitarbeiter.²⁰⁾ das nach folgender Gleichung entstandene Formamidin fassen:

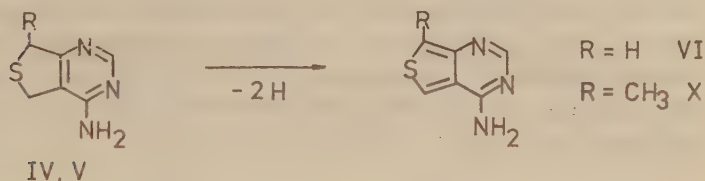


Bei unseren Umsetzungen von VII, VIII und IX mit Ammoniak in absolutem Äthanol bei ca. 0° erhielten wir immer sofort die Ringschlußprodukte, ohne die Formamide zu fassen. So fiel das 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) bereits nach einigen Minuten sehr sauber als kristalliner Niederschlag aus. Die Ausbeute betrug über 95% und auf die eingesetzte Menge von I bezogen 82,5%. Das 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V) und das 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI) kristallisierten ebenfalls ziemlich rein und in guter Ausbeute nach mehrstündigem Stehen der Reaktionslösungen aus.



Analyse, Mischschmelzpunkte und Gleichheit der IR-Spektren beweisen, daß IV, V und VI mit den entsprechenden Substanzen, die durch die Umsetzung mit Formamid gewonnen wurden, identisch sind.

Das 4-Amino-7-methyl-thieno[3,4-d]pyrimidin (X) erhielten wir durch Dehydrieren von 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V) in einem Reaktionsgemisch aus konzentrierter Schwefelsäure und Natriumnitrit beim Versuch, diese Verbindung zu diazotieren ³⁸⁾. Entsprechend ließ sich auch in guter Ausbeute IV zu VI dehydrieren.



In ihren Eigenschaften zeigen diese farblosen, kristallinen Aminothienopyrimidine Parallelen zu anderen 4-Aminopyrimidinen. Auffallend ist ihre sehr geringe Löslichkeit in Wasser und organischen Lösungsmitteln. Am besten lösten sie sich noch in heißem Alkohol und in Dimethylsulfoxyd, oder in kalten, verdünnten, wäßrigen Säuren. Ebenso wie die hohen Schmelzpunkte ist dies als Folge von Wasserstoffbrücken anzusehen. (Die 7-Methylderivate zeigen insgesamt eine etwas größere Löslichkeit und niedrigere Schmelzpunkte.)

Die Unterschiede zwischen den hydrierten Verbindungen IV und V einerseits und den dehydrierten Verbindungen VI und X andererseits sind, was Löslichkeit und Beständigkeit angeht, nicht sehr bedeutend. Dies ist bemerkenswert, da im einen Fall ein π -Mangelheterocyclus mit einem gesättigten Ring verknüpft ist, der Schwefel als Heteroatom enthält und sicher einen schwachen elektronenanziehenden Effekt ausübt, während

im anderen Fall ein π -Mangel- mit einem π -Überschußheterocyclus anelliert ist. Deutlich sind die Unterschiede aber in den IR-, H-KMR-, UV- und auch Massenspektren zu erkennen.

1.2.2.3 IR-Spektren der 4-Aminopyrimidine

Die IR-Spektren von IV und V zeigen im wesentlichen gleichen Verlauf und stimmen in den wichtigsten Banden gut mit dem 4-Amino-5,6-dimethylpyrimidin (XI) (siehe auch Abschnitt 1.2.3) oder dem 4-Amino-5,6-trimethylenpyrimidin ³⁹⁾ überein. Ebenfalls fast gleichen Verlauf zeigen die IR-Spektren von VI und X. Von den Beispielen mit hydriertem S-haltigen Ring IV und V unterscheiden sie sich hauptsächlich durch die bei 1530 bis 1525 cm^{-1} auftretende starke Thiophenbande und die größere Bandenzahl im Bereich von 1000 bis 750 cm^{-1} , wofür wahrscheinlich der aromatische Charakter des Thiophenringes verantwortlich ist.

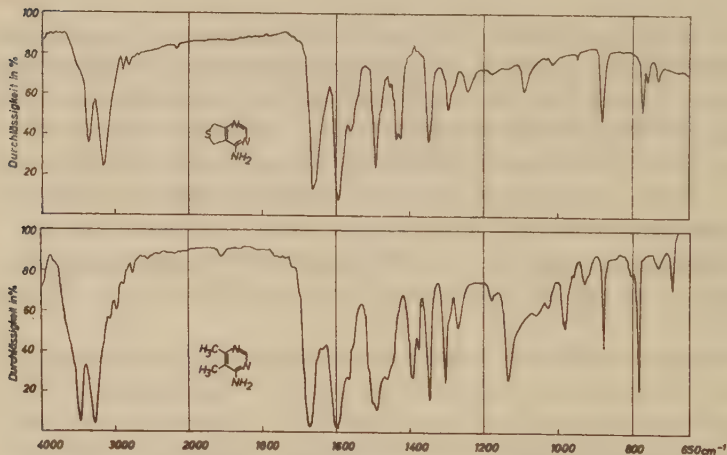


Abb.2: IR-Spektren von 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin (IV) oben, und 4-Amino-5,6-dimethylpyrimidin (XI) unten

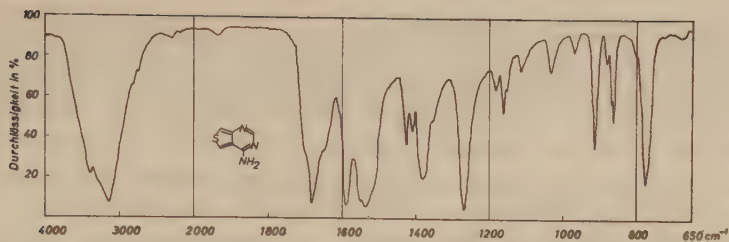


Abb.3: IR-Spektrum des 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI)

Tabelle 2: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen IV, V; XI, XII; VI und X

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
IV/V	3390, 3180/3420, 3210	N-H
XI/XII	3420, 3245/3420, 3220	
VI	3365, 3125	N-H + C-H
X	3400, 3180, 3100	
IV/V	2920, 2830/3000, 2940	C-H
XI	3050, 2950, 2850, 2720	
XII	2990, 2970, 2880, 2725	
X	2940, 2860, 2750	
IV/V	1665/1658	N-H (+ Ring C=N)
XI/XII	1660/1657	
VI/X	1677/1660	
IV	1595, 1495	Ringschwingungen
V	1590, 1563, 1491	
XI	1585, 1480	
XII	1583, 1482, 1468	
VI/X	1583/1585	
VI/X	1534/1525	Thiophenbande
IV/V/X	1435/1454/1450	C-H
XI/XII	1450, 1382/1438, 1385	

1.2.2.4 H-KMR-Spektren der 4-Aminopyrimidine IV, V und VI

Die Kernresonanz-Spektren stehen mit den angegebenen Strukturen im Einklang. Bei ca. $1,8\tau$ erscheint in jedem Falle das einzelne Proton des Pyrimidinringes als Singulett. Das ziem-

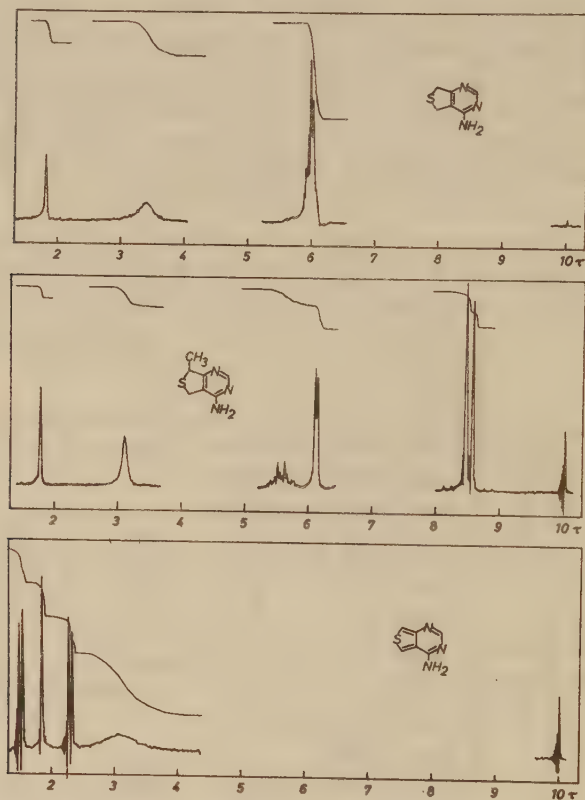


Abb.4: 60 MHz H-KMR-Spektren des 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) oben, des 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V) mitte, und des 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI) unten; TMS als innerer Standard, Lösung in deuteriertem DMSO, Temperatur 83° bei IV und VI, 24° bei V

lich breite Signal bei $3,4\tau$ (IV) bzw. $3,1\tau$ (V, VI) ist jeweils den beiden Protonen der Aminogruppe zuzuordnen. Das Multiplett bei ca. 6τ im Falle der Verbindung IV entspricht den vier Protonen des Dihydrothiophenringes. Bei V geben die Protonen des Dihydrothiophenringes getrennte Signale und zwar das Proton geminal zur Methylgruppe ein Multiplett um $5,6\tau$, die beiden anderen ein Dublett bei $6,1\tau$. Die Protonen der Methylgruppe erscheinen, wie zu erwarten bei $8,55\tau$ als Dublett. Dem aromatischen Charakter entsprechend geben die beiden Protonen des Thiophenringes der Verbindung VI zwei Dubletts zwischen $1,5$ und $2,3\tau$. Die Integration zeigt in jedem Falle befriedigende Werte.

1.2.2.5 Massenspektren der 4-Aminopyrimidine IV, V und VI

Mit den Moleküllionen der Verbindungen IV, V und VI bei $m/e = 153$, $m/e = 167$ und $m/e = 151$ werden die Molekulargewichte bestätigt.

Weitere intensive Massenpeaks entsprechen bei IV der Abspaltung von Wasserstoff ($m/e = 152 = 153-1$; $m^* = 151$) aus dem Molekülion, NH_3 ($m/e = 135 = 152-17$), HCN ($m/e = 125 = 152-27$) und $\text{H}_2\text{N-CN}$ ($m/e = 110 = 152-42$) aus dem $(M-1)$ -Ion.

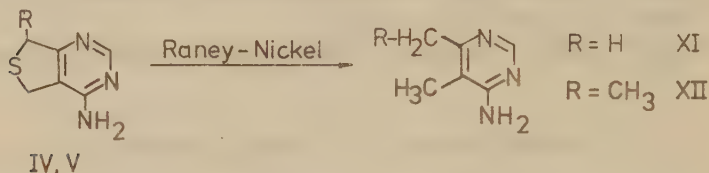
Die Fragmentierung von V ergibt folgende Bruchstückionen: $m/e = 166$ ($167-166 = 1 \triangleq \text{H}$), $m/e = 152$ ($167-152 = 15 \triangleq \text{CH}_3$; $m^* = 138,3$) und $m/e = 134$ ($167-134 = 33 \triangleq \text{SH}$; $m^* = 107,5$).

Einige weitere Fragmente lassen sich dem Zerfall des Ions $m/e = 166$ zuordnen: $m/e = 149$ ($166-149 = 17 \triangleq \text{NH}_3$) und $m/e = 124$ ($166-124 = 42 \triangleq \text{H}_2\text{N-CN}$). Das aus dem Molekülion durch Abspaltung von CH_3 entstandene Ion mit $m/e = 152$ kann ebenfalls $\text{H}_2\text{N-CN}$ abspalten und ergibt dann den Peak $m/e = 110$ ($m^* = 79,5$). Die Abspaltung von HCN aus den Ionen mit $m/e = 124$ bzw. 110 ergibt die Spitzen bei $m/e = 97$ bzw. 83 .

Im Falle der Verbindung VI zeigt der intensive Peak bei $m/e = 135$ die Abspaltung des NH_2 -Radikals ($151-135 = 16$) und der bei $m/e = 124$ ($151-124 = 27$) die Abspaltung von HCN aus dem Molekülion.

1.2.3 Abbau der 4-Aminothienopyrimidine IV und V mit Raney-Nickel

Als weiterer Strukturbeweis für die Verbindungen IV und V sollte uns noch folgende klassische Abbaureaktion dienen. Nach der von S.A.HARRIS und Mitarb.⁴⁰⁾ bzw. G.R.PETTIT und E.E.v.TAMELEN⁴¹⁾ beschriebenen Methode kochten wir diese Substanzen mit Raney-Nickel in alkoholischer Suspension mehrere Stunden unter Rückfluß.



4-Amino-5,6-dimethylpyrimidin (XI) als Abbauprodukt von IV ist mit der nach J.SCHLENKER⁴²⁾ hergestellten authentischen Substanz völlig identisch, wie der Mischschmelzpunkt und der Vergleich der IR-Spektren zeigen. Beim Entschwefeln von V erhielten wir das unseres Wissens bisher noch nicht beschriebene 4-Amino-5-methyl-6-äthylpyrimidin (XII). Nach dem Reinigen des Reaktionsgemisches mit Aktivkohle betrug die Ausbeute 61%. Die aus Benzol erhaltenen farblosen Kristallplättchen schmelzen bei 152° und sind in Wasser gut löslich.

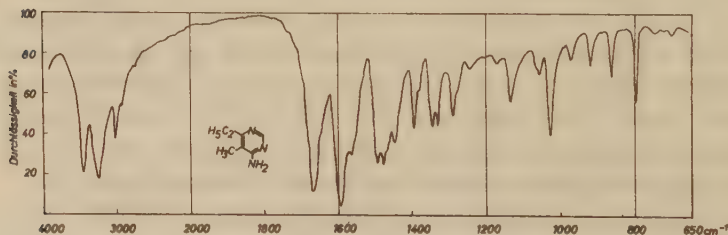


Abb.5: IR-Spektrum des 4-Amino-5-methyl-6-äthylpyrimidin (XII)
Die Zuordnung der Banden ist aus Tabelle 2 S.17 ersichtlich.

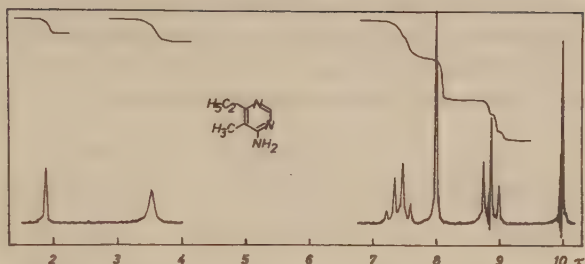


Abb.6: 60 MHz ^1H -KMR-Spektrum des 4-Amino-5-methyl-6-äthylpyrimidin (XII); TMS als innerer Standard, Lösung in deuteriertem DMSO

Die Struktur der Verbindung XII wird neben den IR-Daten auch durch das H-KMR-Spektrum unterstützt. Bei $1,9\tau$ erscheint das einzelne Proton des Pyrimidinringes als Singulett, bei $3,5\tau$ die beiden Protonen der Aminogruppe. Die H-Atome der Methylgruppe in 5-Stellung geben ein scharfes Signal bei 5τ . Wegen der Kopplung in der Äthylgruppe zeigt das Spektrum noch ein Quartett und ein Triplet mit den Schwerpunkten bei $7,4$ und $8,85\tau$. Die Integration entspricht den erwarteten Werten.

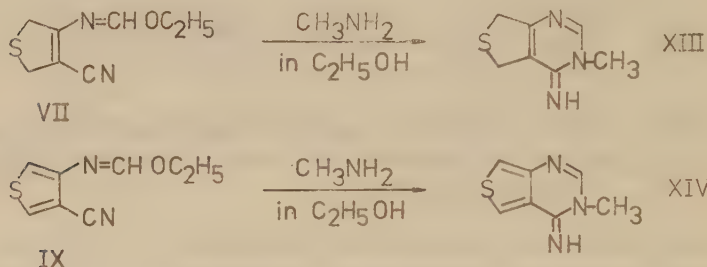
Das Massenspektrum mit dem Molekülion bei $m/e = 137$ bestätigt das Molekulargewicht. Bruchstücke: $m/e = 136$ ($137-136 = 1 \triangleq \text{H}$; $m^* = 135$), $m/e = 122$ ($137-122 = 15 \triangleq \text{CH}_3$), $m/e = 109$ ($137-109 = 28 \triangleq \text{C}_2\text{H}_4$; $m^* = 87,2$), $m/e = 95$ ($122-95 = 27 \triangleq \text{HCN}$; $m^* = 74$), $m/e = 82$ ($109-82 = 27 \triangleq \text{HCN}$; $m^* = 62$).

1.2.4 Darstellung von Methylderivaten

1.2.4.1 4-Imino-3-methylderivate

Wie oben (S.14) beschrieben, reagieren die Iminoäther VII und IX glatt mit Ammoniak. Ebenso verhalten sie sich nach

E.C.TAYLOR und P.K.LOEFFLER ¹⁷⁾ gegenüber primären Aminen. Wir erhielten bei der Umsetzung von VII und IX mit Methylamin in absolutem Äthanol ⁴³⁾ das 4-Imino-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XIII) und das 4-Imino-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV) als farblose Kristalle in beinahe quantitativer Ausbeute.

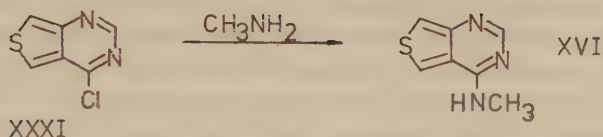
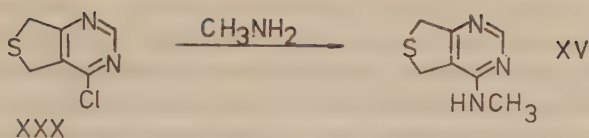


XIII und XIV sind in kaltem Alkohol löslich und in warmem Chloroform oder Benzol, das auch zum Umkristallisieren geeignet ist. In Wasser lösen sie sich ebenfalls, erleiden aber eine Umlagerung (siehe nächster Abschnitt).

1.2.4.2 4-Methylaminoderivate

Chlor in α - oder β -Stellung zum Ringstickstoff ist bei Pyrimidinen wegen des Elektronenzugs der N-Atome besonders reaktionsfähig und kann leicht nucleophil substituiert werden ^{44,45)}.

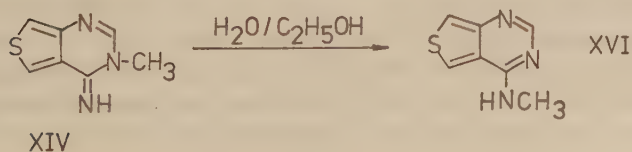
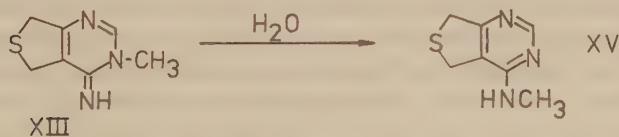
So erhielten wir bei der Umsetzung von 4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXX) und 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXXI), über deren Darstellung wir in Abschnitt 1.6 berichten, mit gesättigter äthanolischer Methylaminlösung das 4-Methylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XV) und das 4-Methylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVI) als farblose, kristalline Substanzen.



XVI entstand auch beim Behandeln der Dihydrothienoverbindung XV mit Wasserstoffperoxyd/Eisessig, was sich durch die Identität der IR-Spektren beweisen ließ.

Eine weitere Möglichkeit, zu den Verbindungen XV und XVI zu gelangen, besteht in der Behandlung der Iminoverbindungen XIII und XIV mit Wasser. Über solche Reaktionen, bei denen eine Methylgruppe von einem Ringstickstoff zur benachbarten Iminogruppe wandert, wurde bisher von mehreren Autoren berichtet, z.B. von D.J.BROWN und Mitarb.⁴⁶⁾ und E.C.TAYLOR und P.K.LOEFLER¹⁷⁾.

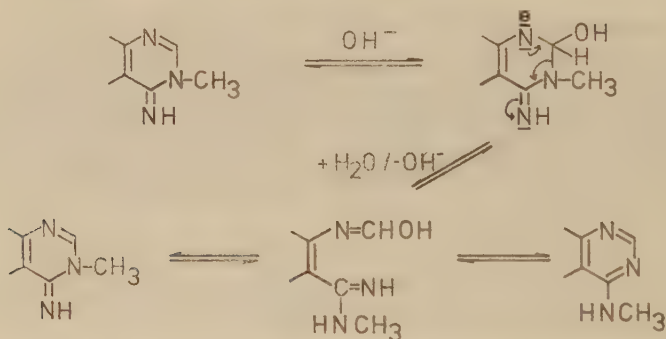
Um die Umlagerung zu erreichen, kochten wir die am Ringstickstoff methylierten Verbindungen XIII und XIV 1 bis 2 Stunden mit Wasser bzw. Wasser/Äthanol.



Die farblosen, kristallinen Reaktionsprodukte XV und XVI, die wir in 94 bzw. 80% Ausbeute erhielten, schmelzen etwa 40° höher als die Ausgangssubstanzen und unterscheiden sich auch in den Spektren wesentlich von diesen. Mischschmelzpunkte und IR-Spektren zeigen, daß sie völlig identisch mit den auf dem ersten Wege aus den Chlorverbindungen XXX und XXXI erhaltenen Substanzen sind.

Bei der Umlagerung von XIV in Wasser/Äthanol isolierten wir, wegen gleichzeitiger Hydrolyse, immer 4-Hydroxy-thieno-[3,4-d]pyrimidin (XXII) (siehe Abschnitt 1.3.1) als Nebenprodukt, das sich aufgrund seiner geringeren Löslichkeit in Benzol und Chloroform abtrennen ließ.

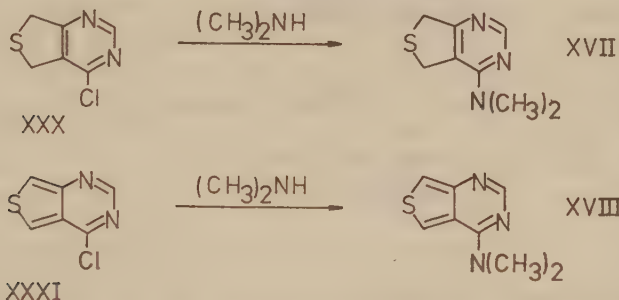
E.C.TAYLOR und P.K.LOEFFLER ¹⁷⁾ nehmen für eine derartige "Methylwanderung" folgenden Mechanismus an:



Nach dem Angriff der Base erfolgt Ringöffnung unter Spaltung einer C-N-Bindung. Das entstandene Amidin kann durch Ringschluß entweder die Ausgangsverbindung zurückbilden oder die "aromatische" Verbindung mit der exocyclischen methylsubstituierten Aminogruppe ergeben. Da alle Schritte reversibel sind, muß sich letztlich das stabilere Isomere bilden. In Wirklichkeit ist hier also keine Wanderung der Methylgruppe erfolgt, sondern das exocyclische und das Ringstickstoffatom haben Platz getauscht. Dieser Mechanismus konnte durch radioaktive Markierung des exocyclischen Stickstoffs bei einer ähnlichen Umsetzung bewiesen werden ⁴⁷⁾.

1.2.4.3 4-Dimethylaminoderivate

Beim Erhitzen des 4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXX) und des 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXXI) mit überschüssiger wässriger Dimethylaminlösung erhielten wir das 4-Dimethylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XVII) und das 4-Dimethylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVIII) in 73% bzw. 53% Ausbeute als gut lösliche farblose Nadeln.



Diese im Abschnitt 1.2.4 besprochenen, verschieden methylsubstituierten Derivate XIII bis XVIII ermöglichen durch den Vergleich ihrer UV-Spektren die Tautomerie der Aminoverbindungen IV und VI zu klären, worauf im Abschnitt 1.5 näher eingegangen wird.

Aus der folgenden Tabelle geht die Zuordnung der wichtigsten Banden der IR-Spektren dieser Methyllderivate XIII bis XVIII hervor. Ausschnitte der IR-Spektren von XIII, XIV, XVII und XVIII sind im Abschnitt 1.4 in einer übersichtlichen Darstellung mit abgebildet.

1.2.4.4 Tabelle 3: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XIII bis XVIII

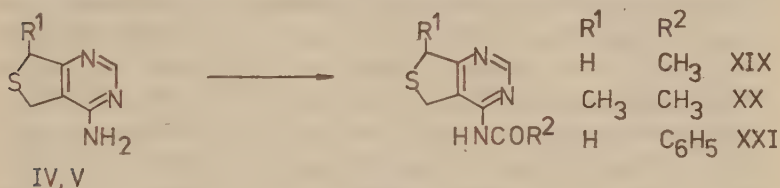
Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
XIII/XIV XV/XVI	3355/3360 3335,3205/3340,3230	N-H
XIII XIV XV XVI XVII XVIII	2930,2840 3140,2980 3035,2925,2855 3160,3040 2950 3105,2950	C-H
XIII XIV XV XVI	1640 1625,1615,1601 1615,1601 1612	N-H
XIII XIV XV/XVI XVII XVIII	1573,1567 1540 1520/1570,1509 1574,1535,1510 1551	Ringschwingungen
XIII/XIV XV XVI XVII/XVIII	1430,1388/1436,1382 1450,1430,1397 1419,1395 1430,1405/1425,1367	C-H

1.2.5 Darstellung von Acylderivaten des 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) und des 4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V)

Durch Behandeln der Aminoverbindungen IV bzw. V mit überschüssigem Essigsäureanhydrid und etwas Natriumacetat unter Rückfluß, erhielten wir das 4-Acetamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XIX) in 98%iger Ausbeute und das 4-Acet-

amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XX) in 76%iger Ausbeute. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 140° bzw. 131° und lassen sich aus Eisessig oder Methylcyclohexan umkristallisieren.

IV mit Benzoylchlorid in absolutem Pyridin unter Rückfluß gekocht, ergibt das 4-Benzamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin (XXI) als farblose Kristalle in einer Ausbeute von 47%. Bei der entsprechenden Umsetzung von V konnten wir kein analysenreines Produkt isolieren. Ebenso blieben Versuche, diese Aminoverbindungen mit p-Toluolsulfochlorid umzusetzen, erfolglos.



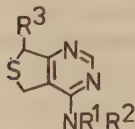
Die entstandenen Acylderivate sind gegen Wasser verhältnismäßig unempfindlich. In der Kälte konnten wir keine Hydrolyse unter Rückbildung der freien Amine beobachten.

Die IR-Spektren von XIX, XX und XXI zeigen weitgehende Übereinstimmung.

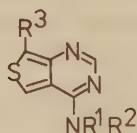
Tabelle 4: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XIX, XX und XXI

Nr. der Verb.	Banden in cm ⁻¹	Zuordnung
XIX/XX XXI	3250,3165/3250,3165 3270,3200	N-H
XIX XX XXI	3060,2910 3060,2960,2910 3080,2970	C-H
XIX/XX/XXI	1680/1678/1691	C=O (Amid I)
XIX/XX/XXI	1580 und 1560	N-H + Ringschw.
XIX/XX/XXI	1476/1476/1483	Ringschw. (Amid II)
XIX/XX/XXI	1279/1269/1274,1263	(Amid III)

1.2.6 Übersicht über die dargestellten 4-Amino-dihydro-thieno- und 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidine und ihre Derivate



Nr.	R¹	R²	R³	Schmp.	Ausbeute
IV	H	H	H	272° (Zers.)	29%*; 82%**
V	H	H	CH₃	197°	42%*; 77%**
XV	CH₃	H	H	192°	94%
XVII	CH₃	CH₃	H	105°	73%
XIX	COCH₃	H	H	140°	98%
XX	COCH₃	H	CH₃	131°	76%
XXI	COC₆H₅	H	H	185°	47%
XIII	Iminoverbindung			141°	98%



Nr.	R¹	R²	R³	Schmp.	Ausbeute
VI	H	H	H	260-270° (Zers.)	27%*; 49%**
X	H	H	CH₃	ab 220° (Zers.)	81%
XVI	CH₃	H	H	188°	80% ; 27%***
XVIII	CH₃	CH₃	H	129°	53%
XIV	Iminoverbindung			149°	98%

*Umsetzung mit Formamid. **Umsetzung mit Orthoameisensäure-ester/Ammoniak; bezogen auf die eingesetzte Menge o-Aminonitril. ***Aus der 4-Chlorverbindung gewonnen.

1.3 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidine

1.3.1 Aus 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidinen

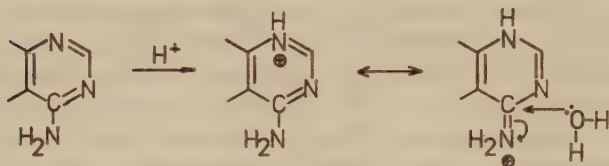
Zum Ringstickstoff α - oder γ -ständige Aminogruppen lassen sich bei π -Mangelheterocyclen oft nur äußerst schwer diazotieren^{48,49)}. Tatsächlich blieb unser Versuch, das 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) nach einer Vorschrift von E.C.TAYLOR und A.ABUL-HUSN⁵⁰⁾ zu diazotieren, erfolglos. Deswegen versuchten wir, diese Umsetzung nach einer z.B. von A.E.ERICKSON und P.E.SPOERRI³⁸⁾ beschriebenen Methode, mit Nitrosylschwefelsäure in konzentrierter Schwefelsäure zu erreichen⁵¹⁾, und nach dem Verdünnen mit Wasser, zur entsprechenden Hydroxyverbindung zu verkochen. Hierbei erhielten wir aber nicht das erwünschte Produkt, sondern eine Hydroxyverbindung (XXII), bei der der Dihydrothiophenring zum Thiophenring oxydiert worden war. Dies geht eindeutig aus den in den Abschnitten 1.3.1.1 bis 1.3.1.3 und 1.5.2 zu besprechenden IR-, H-KMR-, Massen- und UV-Spektren hervor.



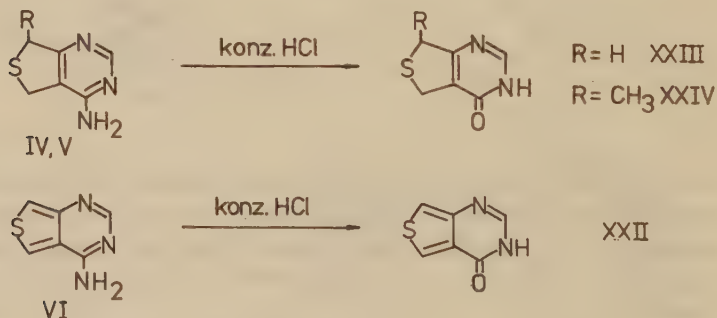
Die Verbindung XXII ist auch völlig identisch mit dem von B.R.BAKER und Mitarb.⁷⁾ beschriebenen 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]-pyrimidin. Mit einer authentischen Probe trat keine Schmelzpunktsdepression ein, die IR-Spektren stimmen ebenfalls überein.

(Wie die anschließend zu besprechende Hydrolyse der Aminoverbindungen zeigt, muß die Bildung von XXII aus IV nicht unbedingt über die Diazoniumstufe verlaufen sein, s.a.⁴⁹⁾.)

Um doch zum 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin zu gelangen, bedienten wir uns einer von J.R.MARSHALL und J.WALKER ⁵²⁾ oder auch kürzlich von J.F.CAVALLA und J.A.D. WILLIS ⁵³⁾ beschriebenen Methode, bei der α - oder β -Aminoazine durch Kochen mit starker Mineralsäure hydrolysiert werden. Wegen der auch im Kation möglichen Mesomerie herrscht sicher am C-4 des Aminopyrimidins relativer Elektronenmangel, sodaß Wasser mit seinem freien Elektronenpaar dort nukleophil angreifen kann :



So lassen sich die 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidine IV, V und VI glatt durch mehrstündiges Kochen mit konzentrierter Salzsäure unter Rückfluß in die entsprechenden 4-Hydroxyverbindungen überführen. Nach dem Verdünnen der Reaktionslösungen mit Wasser, werden durch Zugabe von Soda die bereits recht sauberen Substanzen ausgefällt.



Die Ausbeuten an 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII), 4-Hydroxy-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIV) und 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXII) betragen zwischen 60 und 80 %.

Während unserer Arbeiten wurde XXIII auch noch von anderen Autoren auf anderem Wege dargestellt, siehe Seite 7. Bei der Benennung dieser Verbindungen folgen wir dem Vorschlag von A.ALBERT ⁵⁴⁾ (s.a. D.J.BROWN und L.N.SHORT ⁵⁵⁾) und bezeichnen sie, der Einfachheit halber, als Hydroxyverbindungen, ohne Rücksicht auf ihre tatsächliche Natur als tautomeriefähige Substanzen (siehe Abschnitt 1.5).

Die Verbindungen XXIII, XXIV und XXII sind farblose, kristalline, ziemlich hoch schmelzende, in Säuren und Laugen lösliche Substanzen, die sich mit Ausnahme der Spektren nur wenig voneinander unterscheiden. Sehr ähnlich sind sie anderen 4-Hydroxypyrimidinen, was auch die IR-Daten zeigen.

Beim Versuch XXIII mit Wasserstoffperoxyd/Eisessig in das Sulfon überzuführen, bildete sich durch Oxydation in 91 %iger Ausbeute die Verbindung XXII. Die Entstehung eines Sulfons konnten wir dabei nicht feststellen. Behandeln von XXIII mit Nitrosylschwefelsäure ³⁸⁾ ergab die gleiche Dehydrierung zu XXII.

1.3.1.1 IR-Spektren der 4-Hydroxypyrimidine

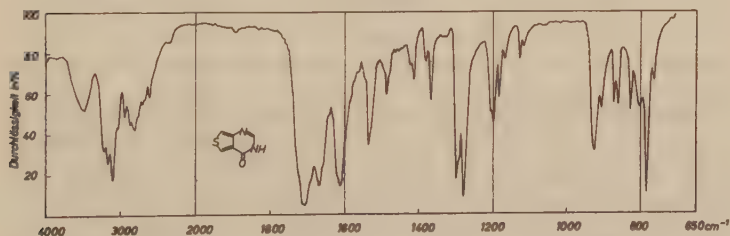


Abb.7: IR-Spektrum des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXII)

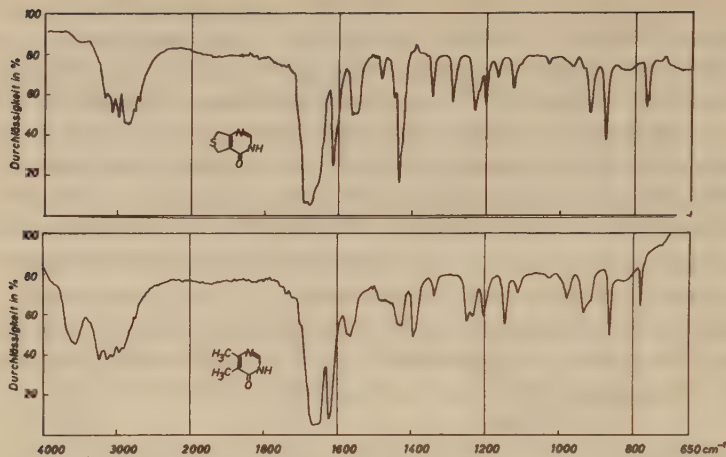
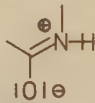


Abb.8: IR-Spektren von 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin (XXIII) oben, und von 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-pyrimidin (XXV) unten

Übereinstimmend zeigen alle Spektren sehr breite Absorption im Bereich von 3500 bis 2500 cm^{-1} , den NH- und CH-Valenzschwingungen zukommend. Die hier bis nahe 2500 cm^{-1} herabreichende relativ starke Absorption läßt sich mit der Beteiligung folgender polarer Struktur erklären:



Als Säureamid III-Bande könnte die starke Absorption bei 1297 und 1277 cm^{-1} im Falle der Verbindung XXII aufgefaßt werden. Da sie bei XXIII, XXIV und XXV nicht auftritt, ist sie vielleicht auch auf die Säureamidstruktur in Kombination mit dem aromatischen Ringsystem zurückzuführen. Das Spektrum von XXII zeigt gute Übereinstimmung mit dem des 4-Chinazolons 56).

Tabelle 5: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XXIII, XXIV, XXV und XXII

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
XXIII	3250 bis 2600	N-H und C-H; siehe Seite 32
XXIV	3200 bis 2500	
XXV	3400 bis 2600	
XXII	3350 bis 2630	
XXIII/XXIV/XXV	1690, 1677/1658/1663	C=O und Ring C=N
XXII	1706	C=O
XXII	1666	Ring C=N
XXIII/XXIV/XXV	1612/1601/1618	Banden des cycl. Amidsystems
XXII	1610	
XXIII/XXIV/XXV	1560-1550/1552/1557	Ring C=C
XXII	1535	Thiophenbande
XXIII/XXIV/XXV	1434/1453/1425	C-H
XXII	1297, 1277	siehe Seite 32

1.3.1.2 H-KMR-Spektren der 4-Hydroxypyrimidine XXIII und XXII

Wegen der schlechten Löslichkeit der Verbindungen XXIII und XXII konnten die H-KMR-Spektren nur bei höherer Temperatur aufgenommen werden. Sie unterstützen die von uns bereits aufgrund der Synthesen angenommenen Strukturen.

Bei 1,8 bis 2,0 τ erscheint im Falle der Verbindung XXIII das Proton am C-2 des Pyrimidinringes als Dublett. Für diese Aufspaltung ist sicher das Proton am benachbarten Stickstoffatom verantwortlich. Dies kann auch als zusätzlicher Beweis für unsere Annahme gewertet werden, daß XXIII überwiegend in der Säureamidform vorliegt mit dem Proton am Stickstoff.

Das Proton am Ringstickstoff ergibt das breite und flache Signal mit dem Schwerpunkt bei $3,45\tau$. Die 4 Wasserstoffatome des Dihydrothiophenringes erscheinen als Multipllett mit dem Zentrum bei 6τ . Die Integration entspricht den Erwartungen.

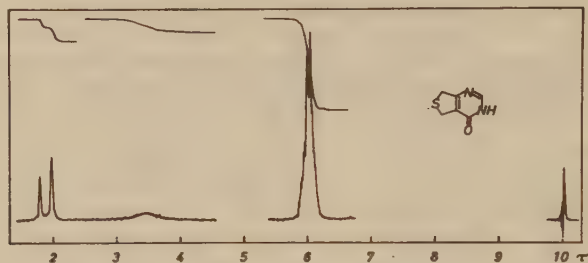


Abb.9: 60 MHz H-KMR-Spektrum des 4-Hydroxy-5,7-dihydro-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII); TMS als innerer Standard, Lösung in deuteriertem DMSO, Temp. 87°

Das Spektrum von XXII unterscheidet sich hiervon ganz charakteristisch. Wegen der verminderten Abschirmung im aromatischen Thiophenring erscheinen die Signale der beiden Thiophen-Protonen bei viel tieferem Feld, wegen der Kopplung im konjugierten System als zwei Dubletts bei $1,6\tau$ bzw. $2,3\tau$ (Kopplungskonstante 3 Hz). Das Proton am Stickstoff des Pyrimidinringes ist hier wegen des zu raschen Austauschs nicht zu erkennen, möglicherweise ist es auch der Signalgruppe im Bereich von $1,5\tau$ bis $2,5\tau$ überlagert. Das restliche einzelne Wasserstoffatom des Pyrimidinringes gibt ein Singulett bei $2,2\tau$.

Es sei vorweggenommen, daß im H-KMR-Spektrum des später zu besprechenden 4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXIX) (siehe Abschnitt 1.3.3.2) verglichen mit dieser 4-Hydroxyverbindung nur die Lage des Dubletts bei tieferem Feld verändert ist. Da bei XXIX nur eine Veränderung am C-4 vorgenommen wurde, muß das verschobene Signal dem Thiophen-Proton am C-5 entsprechen. Es kann also bei der 4-Hydroxyver-

bindung XXII das eine Dublett bei $1,6\tau$ dem Thiophen-H am C-5 und das andere bei $2,3\tau$ dem Thiophen-H am C-7 zugeordnet werden.

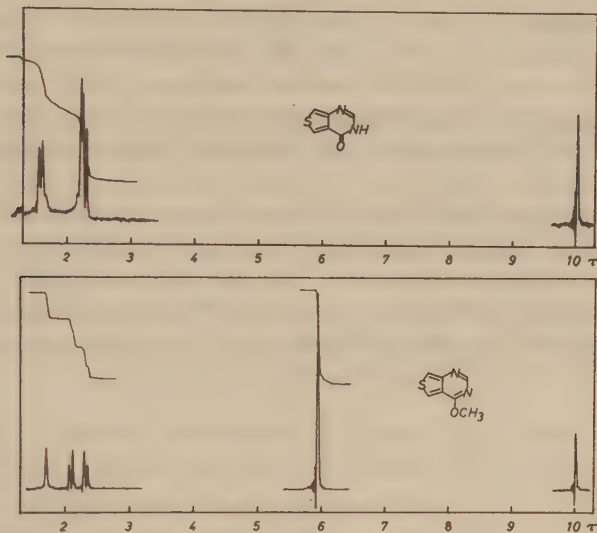


Abb.10: 60 MHz ^1H -KMR-Spektren des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]-pyrimidin (XXII) oben, und des 4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIX) unten; TMS als innerer Standard; XXII in deuteriertem DMSO, Temp. 87° ; XXIX in CCl_4 , Temp. 24°

1.3.1.3 Massenspektren der 4-Hydroxypyrimidine XXIII, XXIV und XXII

Die Molekülpeaks der Verbindungen XXIII und XXII liegen bei $m/e = 154$ und 152 .

XXIII zeigt charakteristische Bruchstückionen bei $m/e = 153$ und 152 ($M - 1$ und $M - 2$), ferner bei 136 ($154 - 136 = 18 \triangleq \text{H}_2\text{O}$) und 135 ($153 - 135 = 18 \triangleq \text{H}_2\text{O}$; $m^* = 120$). Die nächste

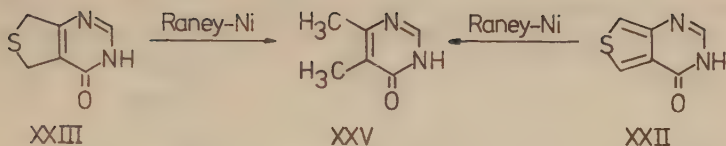
intensive Spitze bei $m/e = 125$ kann der Abspaltung von $\text{H}\dot{\text{C}}=\text{O}$ aus dem Molekülion ($154-125 = 29$), der Abspaltung von CO aus dem (M-1)-Ion ($153-125 = 28$) oder der Abspaltung von HCN aus dem (M-2)-Ion ($152-125 = 27$; $m^* = 103$) zugeordnet werden. Bei $m/e = 121$ liegt ein Peak, der der Abtrennung von Schwefel aus dem (M-1)-Ion zuzuschreiben ist; $m^* = 95$. Das Bruchstückion bei $m/e = 110$ kann man sich durch Abspalten von $\text{O}=\text{C}=\text{NH}$ aus dem (M-1)-Ion entstanden denken; $m^* = 79,5$. Weitere intensive Peaks treten noch bei $m/e = 99$ ($125-99 = 26 \triangleq \text{CN}$), 98 ($125-98 = 27 \triangleq \text{HCN}$) und 84 ($110-84 = 26 \triangleq \text{CN}$) auf.

Im Gegensatz zu XXIII und XXIV spaltet die dehydrierte Verbindung XXII kein H ab. Der Peak bei $m/e = 124$ ($m^* = 101,5$) entspricht dem Austritt von CO aus dem Molekülion. Das Ion mit $m/e = 124$ wird weiter fragmentiert unter Abspaltung von HCN , wie man aus dem Auftreten eines Peaks bei $m/e = 97$ ($124-97 = 27$; $m^* = 76$) erkennen kann.

Aus der Verbindung XXIV wird wieder Wasserstoff abgespalten ($168-167 = 1 \triangleq \text{H}$), ferner verliert das Molekülion 15 ME ($168-153 = 15 \triangleq \text{CH}_3$; $m^* = 139,5$) und ergibt das Bruchstückion mit $m/e = 153$, woraus unter Abspaltung von $\text{O}=\text{C}=\text{NH}$ ein Ion mit $m/e = 110$ gebildet wird ($153-110 = 43$; $m^* = 79,5$). Die gleiche Fragmentierung kann auch bereits vom (M-1)-Ion ausgehen und wird durch die Spitze bei $m/e = 124$ angezeigt ($167-124 = 43$). Wenig intensiv sind die Peaks bei $m/e = 135$ ($168-135 = 33 \triangleq \text{SH}$) und 136 ($168-136 = 32 \triangleq \text{S}$).

1.3.2 Abbau der 4-Hydroxythienopyrimidine XXIII und XXII mit Raney-Nickel

Um die Struktur des 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno- und des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXIII und XXII) zusätzlich noch durch eine klassische Abbaureaktion zu beweisen, behandelten wir diese Verbindungen mehrere Stunden mit Raney-Nickel in alkoholischer Suspension unter Rückfluß ^{40,41)}.



Wie zu erwarten, erhält man in beiden Fällen als Abbauprodukt das 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-pyrimidin (XXV).

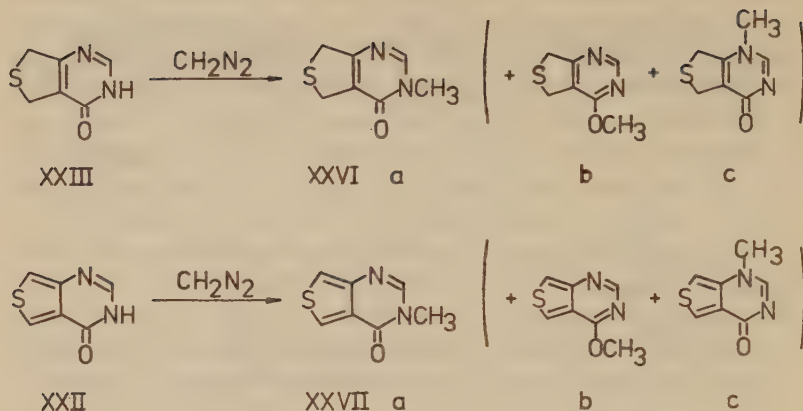
Die farblose, kristalline Substanz entstand in Ausbeuten von 40 bis 50%. Das IR-Spektrum ist bereits auf Seite 32 abgebildet, und die Zuordnung der wichtigsten Banden geht aus der Tabelle 5, Seite 33 hervor.

Durch Mischschmelzpunkt und Identität der IR-Spektren ist die Gleichheit mit der nach R.HULL und Mitarb.⁵⁷⁾ hergestellten authentischen Substanz erwiesen.

1.3.3 Darstellung von Methylderivaten

1.3.3.1 N-Methylderivate

Zur Methylierung suspendierten wir die beiden Hydroxyverbindungen XXIII und XXII in etwas Methanol als Lösungsmittel und gaben auf einmal einen Überschuß an ätherischer Diazomethanlösung zu. Nach eintägigem Stehenlassen im Dunkeln war in jedem Falle Lösung eingetreten, worauf wir die Lösungsmittel verdunsten ließen. Nach dem Behandeln der Eindunstrückstände mit viel Methanol und Aktivkohle erhielten wir die Methylderivate XXVI und XXVII als farblose, in den meisten organischen Lösungsmitteln gut lösliche Kristalle. Die Ausbeuten der bereits fast analysenreinen Produkte betrugen 68 bzw. 55%.



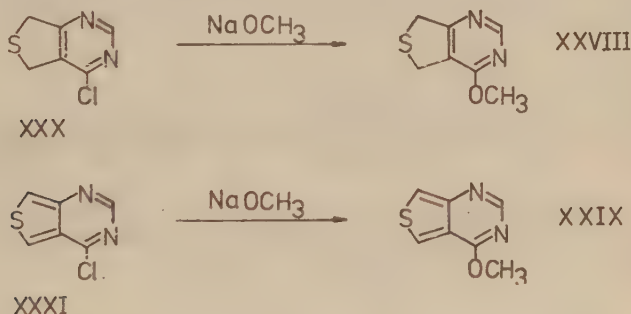
Bei solchen Methylierungen sollte nach F. ARNDT ⁵⁸⁾ bzw. R. GOMPPER ⁵⁹⁾ unter Berücksichtigung der hohen Diazomethan-konzentration, des relativ acideren Charakters des Protons am N-3 und der mittleren Lage der Carbonylbande bei den Verbindungen XXIII und XXII (1690 bzw. 1706 cm⁻¹) jeweils ein Gemisch der Formen a und b entstehen, wobei a überwiegt. Das 4-Hydroxy-chinazolin gibt beim Umsetzen mit Diazomethan sogar ausschließlich das am N-3 methylierte Derivat ⁶⁰⁾. Außerdem ist, in Analogie zu den von D. J. BROWN und Mitarb. ⁶¹⁾ für das 4-Hydroxy-pyrimidin und seine Methyl-derivate gefundenen Ergebnissen, die Bildung von Form c sehr unwahrscheinlich.

Obwohl also hiernach die gemeinsame Entstehung zumindest von a und b nicht auszuschließen ist, darf doch als sicher angenommen werden, daß nach dem Umkristallisieren nur noch 4-Oxo-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXVI) bzw. 4-Oxo-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXVII) vorliegen. Diese Annahme wird durch die Anwesenheit der Carbonylbande in den IR-Spektren der N-Methylverbindungen (1664 cm⁻¹ bei XXVI und 1668 cm⁻¹ bei XXVII) und durch die Darstellung

der hiervon völlig verschiedenen, aber eindeutigen O-Methyl-
derivate XXVIII und XXIX aus den 4-Chlorverbindungen mit
Natriummethylat (siehe nächster Abschnitt), bewiesen.

1.3.3.2 O-Methylderivate

Durch mehrstündiges Erhitzen der 4-Chlorderivate XXX und
XXXI (siehe Abschnitt 1.6) mit methanolischer Natrium-
methylatlösung unter Rückfluß erhielten wir das 4-Methoxy-
5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXVIII) und das 4-Meth-
oxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIX) als farblose Kristalle
in 92%- bzw. 61%-iger Ausbeute.



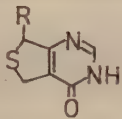
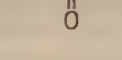
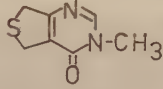
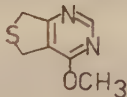
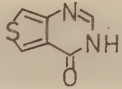
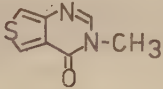
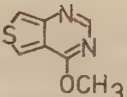
Diese in den Abschnitten 1.3.3.1 und 1.3.3.2 besprochenen
N- und O-Methylderivate ermöglichen durch den Vergleich
ihrer UV-Spektren die Tautomerie der Hydroxyverbindungen
XXIII und XXII zu klären, worauf im Abschnitt 1.5 (S. 43)
näher eingegangen wird.

Aus der folgenden Tabelle geht die Zuordnung der wichtigsten
Banden der IR-Spektren der N- und O-Methylverbindungen XXVI
bis XXIX hervor. Ausschnitte dieser Spektren sind im Ab-
schnitt 1.4 (Seite 42) in einer zusammenfassenden Darstellung
mit abgebildet.

1.3.3.3 Tabelle 6: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Methylverbindungen XXVI bis XXIX

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
XXVI	3085, 2945, 2845	C-H
XXVII	3145, 2965	
XXVIII	3030, 2980, 2850	
XXIX	3100, 2960	
XXVI	1664	C=O
XXVII	1668	
XXVI	1602, 1536	Ringschwingungen
XXVII	1608, 1536	
XXVIII	1590, 1473	
XXIX	1595, 1503	
XXVI	1428	C-H
XXVII	1388	
XXVIII	1437, 1397	
XXIX	1430, 1390	
XXVII	1311, 1285	vgl. Erklärung zu Verb. XXII, S. 32
XXVIII	1313, 1298, 1078	
XXIX	1341, 1092	C-O

1.3.3.4 Übersicht über die dargestellten 4-Hydroxy-dihydrothieno- und 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]-pyrimidine und ihre N- und O-Methylderivate

Nr.	Formel	Schmp.	Ausbeute
XXIII R = H		269° - 271°	79%
XXIV R = CH ₃		220° - 221°	59%
XXVI		146°	68%
XXVIII		71°	92%
XXII		280°	76% *
XXVII		127°	55%
XXIX		93°	61%

* 70% bei Gewinnung aus IV, siehe Seite 29

1.4 Zusammenfassende Darstellung der IR-Spektren der 4-Amino- und 4-Hydroxy-dihydrothieno- und -thieno-[3,4-d]pyrimidine und einiger Methylderivate

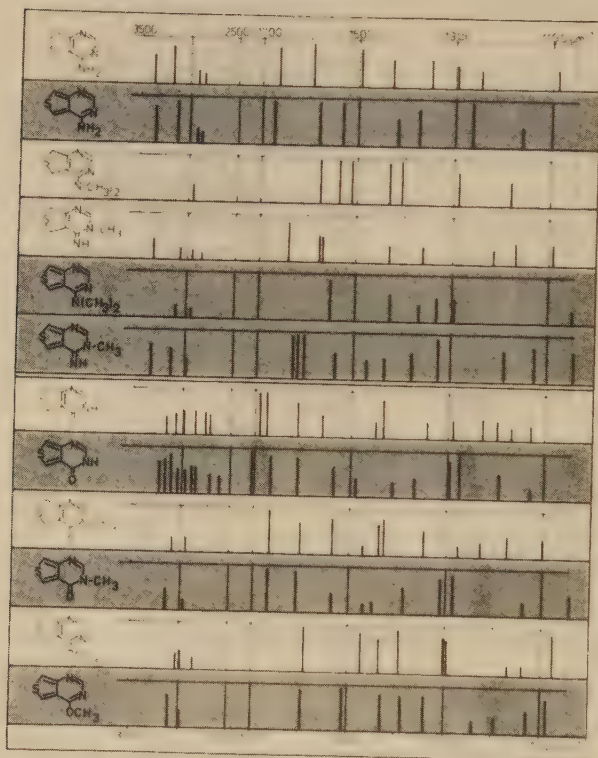


Abb. 11

Zusammenfassend läßt sich über diese IR-Spektren sagen, daß sie den Unterschied zwischen den Dihydrothieno- und den Thienoverbindungen erkennen lassen, wie auch die UV-Spektren (siehe Abschnitt 1.5.2) oder die H-KMR-Spektren. Charakteristisch für die Thienoverbindungen sind die C-H-Valenzschwingungen um 3100 cm^{-1} , sofern sie nicht von N-H-Valenz-

schwingungsbanden überlagert sind; außerdem ist die Thio-phenbande zwischen 1550 und 1500 cm^{-1} meist deutlich zu sehen.

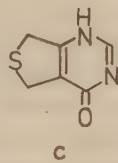
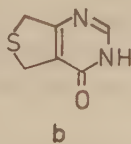
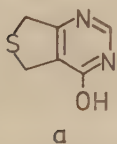
Im Falle der Verbindungen mit der NH-Gruppierung sind die N-H-Banden übereinstimmend, sowohl im Valenz- als auch im Deformationsschwingungsbereich vorhanden, hier bei den Iminoverbindungen jedoch deutlich verschoben.

Bei den Dimethylaminoverbindungen und den N- und O-Methyl-derivaten der Hydroxyverbindungen erscheinen die typischen CH_3 -Deformationsbanden zwischen 1440 und 1390 cm^{-1} .

Stark ausgeprägt und weitgehend übereinstimmend liegt die Carbonylbande der Hydroxyverbindungen und ihrer N-Methyl-derivate zwischen 1710 und 1660 cm^{-1} . Wie zu erwarten, tritt bei den O-Methylderivaten in diesem Bereich keine Absorption auf.

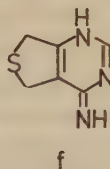
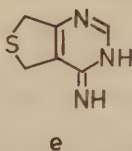
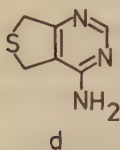
1.5 Über die Natur der tautomerisierbaren 4-Hydroxy- und 4-Amino-dihydrothieno- und -thieno[3,4-d]pyrimidine (XXIII, XXII, IV und VI)

Folgende tautomere Formen sind bei den 4-Hydroxyverbindungen denkbar, wie am Beispiel der Dihydrothienoverbindung gezeigt sei:



Diese Formen können als Enol (a) und Amid (b), bzw. vinyloges Amid (c) bezeichnet werden. (Die Begriffe Lactim- und Lactamform sind ebenfalls gebräuchlich.)

Entsprechende Tautomere sind auch bei den 4-Aminoverbindungen möglich:



Sie sollen hier als die Amino- (d) bzw. Iminoformen (e,f) bezeichnet werden.

An etlichen Beispielen konnte bisher in der Literatur (52,55,62-65), Zusammenfassung ⁶⁶⁾ gezeigt werden, daß jeweils die Amidform (b) und die Aminoform (d) im Gleichgewicht weit überwiegen.

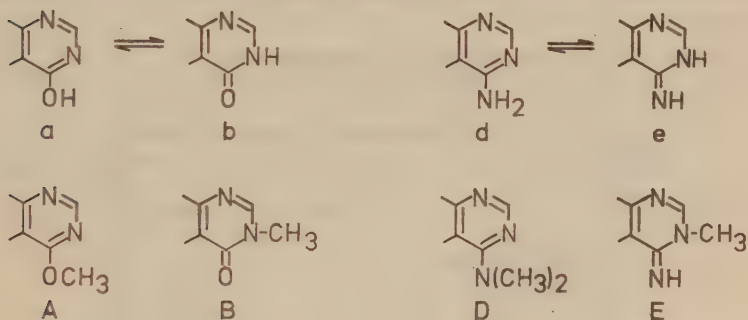
Durch chemische Untersuchungen läßt sich nicht feststellen, welche Form im Gleichgewicht vorherrscht, da ein Tautomeres, das nur in äußerst geringer Menge vorhanden ist, wesentlich rascher reagieren und somit ein Überwiegen dieser Form vortäuschen kann. Solche Untersuchungen der Reaktivität deuten also bestenfalls auf die Möglichkeit einer bestimmten tautomeren Form hin. (Siehe z.B. auch die Abschnitte 1.3.3.1 und 1.6.)

Die in KBr aufgenommenen IR-Spektren der Festsubstanzen machen für die 4-Hydroxyverbindungen XXIII und XXII die Amidform (b) und für die 4-Aminoverbindungen IV und VI die Aminoform (d) wahrscheinlich (s.a. Abschnitt 1.4). IR-spektroskopische Untersuchungen zur Klärung der Tautomerie in unpolaren Lösungsmitteln, konnten wegen der äußerst geringen Löslichkeit der in Frage kommenden Verbindungen nicht vorgenommen werden.

Weitere Untersuchungsmöglichkeiten der Tautomerie bieten der Vergleich der Ionisationskonstanten und die Messung von Röntgen-Beugung oder Dipolmomenten. Wir wandten diese Methoden nicht an, sondern versuchten, aus den UV-Spektren näheren Aufschluß zu gewinnen.

1.5.1 Vergleich der UV-Spektren der Hydroxy- und Amino-pyrimidine und der Methylderivate

Wird das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe, bzw. beide H-Atome der exocyclischen Aminogruppe oder das H-Atom an einem Ringstickstoff durch Methylgruppen ersetzt, z.B. $-\text{OH} \rightarrow -\text{OCH}_3$, so verändert das die Absorption im ultravioletten Bereich kaum. Durch entsprechende Methylsubstitution kann man also die tautomeren Formen einer Verbindung festlegen:



Gleicht nun z.B. das UV-Spektrum der tautomerisierbaren Verbindung ($a \rightleftharpoons b$) mehr dem der einen oder dem der anderen fixierten Form (A oder B), so muß im Tautomeriegleichgewicht entsprechend das eine Tautomere (a) oder das andere (b) überwiegen.

Auf diese Tatsache machten erstmals bereits 1899 W.N.HARTLEY und J.J.DOBIE⁶⁷⁾ im Rahmen ihrer Untersuchungen über das 2-Hydroxy-chinolin aufmerksam.

1.5.2 4-Hydroxy- und 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin

Die UV-Spektren des 4-Hydroxy- und 4-Amino-thieno[3,4-d]-pyrimidins (XXII und VI) zeigen im Bereich von 210 bis 450m μ übereinstimmend jeweils zwei ausgeprägte Maxima, deren

langwelligeres zwischen 300 und 350m μ liegt. Verglichen mit den Absorptionskurven der entsprechenden Dihydrothienoverbindungen, bei denen im Bereich von 210 bis 300m μ nur eine Hauptbande mit einer Vorbande erscheint, erkennt man hier den Einfluß des längeren konjugierten Systems als Folge des anellierten Thiophenringes.

(Sämtliche in den nächsten Abschnitten gezeigten Spektren sind, wenn nicht besonders vermerkt, in Äthanol aufgenommen. Nur Maxima, Minima und Schultern entsprechen tatsächlichen Meßwerten.)

1.5.2.1 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin

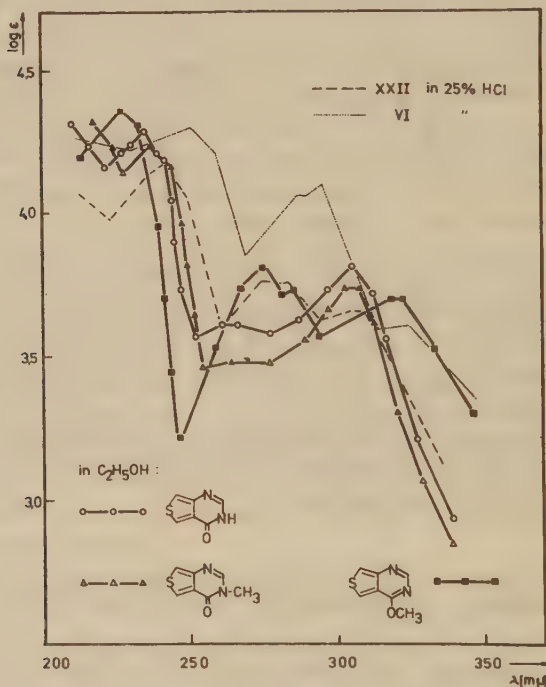


Abb.12: UV-Spektren der Verbindungen XXII, XXVII und XXIX in Äthanol, und von XXII und VI in ca.25%-iger HCl

Von den in Abb.12 gut übereinstimmenden Kurven des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXII) und des 4-Oxo-3-methyl-(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXVII) weicht die des 4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXIX) ganz deutlich ab. Das langwellige Maximum liegt bei 319-323m μ , gegenüber 306m μ bei XXII und XXVII. Daraus folgt, daß das 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXII) auch in Alkohol hauptsächlich in der Amidform (b) vorliegen muß.

Zu einem entsprechenden Ergebnis gelangten J.M.HEARN und Mitarb.⁶²⁾ für das 4-Hydroxy-chinazolin.

1.5.2.2 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin

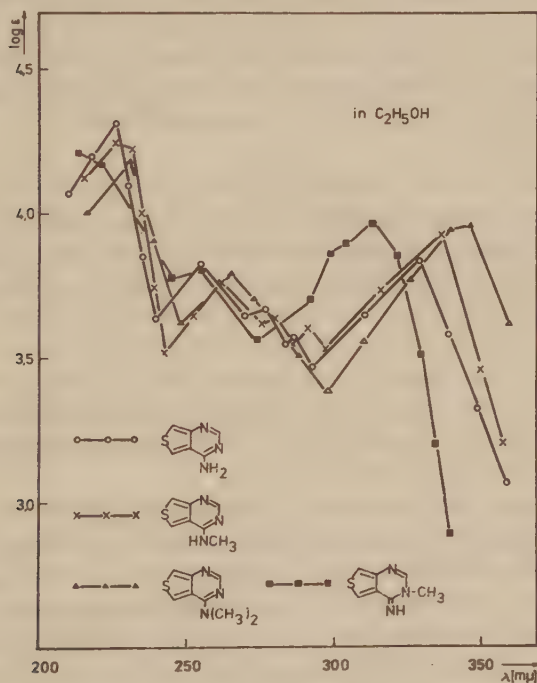


Abb.13: UV-Spektren der Verbindungen VI, XVI, XVIII und XIV in Äthanol

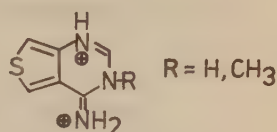
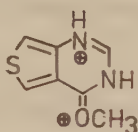
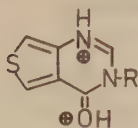
Für das 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI) wird die Annahme der Aminoform (d) in alkoholischer Lösung durch den Vergleich seines UV-Spektrums mit denen der verschiedenen Methylderivate XVI, XVIII und XIV bestätigt. Das langwellige Maximum der an der exocyclischen Aminogruppe mono- bzw. dimethylierten 4-Aminoverbindungen XVI und XVIII zeigt die, durch die steigende Methylsubstitution zu erwartende, zunehmende bathochrome Verschiebung, λ_{max} . VI(unsbst.): 330m μ , XVI(monomethyl-): 337m μ , XVIII(dimethylsubst.): 347m μ . Mit $\lambda_{\text{max.}} = 313\text{m}\mu$ fällt dagegen das am Ring-N methylierte 4-Imino-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV) aus dieser Reihe.

Gut stimmt die Absorption dieser letzteren Verbindung (XIV) jedoch mit den Kurven der in der Amidform vorliegenden 4-Hydroxyverbindung XXII und ihrer zugehörigen N-Methylverbindung XXVII überein. Die geringe langwellige Verschiebung des Maximums bei 313m μ , gegenüber 306m μ bei XXII und XXVII, ist vielleicht auf den Einfluß des weniger elektronegativen exocyclischen Iminostickstoffs zurückzuführen.

Die in etwa 25%-iger wäßriger HCl aufgenommenen Spektren der Kationen der in den Abschnitten 1.5.2.1 und 1.5.2.2 erwähnten Verbindungen stimmen, abgesehen von geringen Intensitätsunterschieden, weitgehend miteinander überein. Dies trifft also für die Absorptionskurven des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXII) und der zugehörigen Methylderivate (XXIX, XXVII) zu. Genau dasselbe gilt auch für die Kurven der entsprechenden 4-Aminoverbindung (VI), einschließlich aller Methylderivate (XVI, XVIII, XIV), die nur eine geringfügige bathochrome Verschiebung aufweisen.

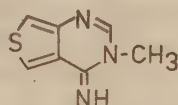
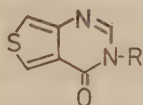
Auffallend ist, daß aber auch die Absorptionskurven der Verbindungen XXII, XXVII und XIV mit der exocyclischen Doppelbindung, als neutrale Moleküle in Äthanol gemessen, recht gut mit denen der genannten Kationen übereinstimmen. Zur Verdeutlichung dieser Beziehungen sind als Beispiel die Kurven der protonierten Verbindungen XXII und VI in Abbildung 12, Seite 46 gezeigt.

Bei zweifacher Protonierung, die in dem stark sauren Medium angenommen werden muß, ist die große Ähnlichkeit der Spektren der Kationen unter Voraussetzung folgender Ladungsverteilungen verständlich:



Der anellierte π -Überschußring könnte durch Elektronendruck stabilisierend wirken.

Nimmt man an, daß bei den neutralen Molekülen in Alkohol die folgenden Strukturen wesentlich beteiligt sind, wäre auch die Ähnlichkeit mit diesen Spektren verständlich.



Die in verdünnter HCl bei p_H^2 aufgenommenen Spektren lassen erkennen, daß in dem verhältnismäßig schwach sauren Medium die Substanzen offensichtlich nicht einheitlich protoniert werden.

1.5.3 4-Hydroxy- und 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin

Bei 4-Hydroxy- und 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII und IV) kommt man durch den Vergleich der UV-Spektren zu ähnlichen Ergebnissen wie oben. Wie schon erwähnt, treten hier jeweils nur eine Hauptbande, wahrscheinlich einem $\pi \rightarrow \pi^*$, und eine Vorbande, wahrscheinlich einem $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang entsprechend, auf. Der Absorptionsbereich er-

streckt sich hier, wie es bei dem kürzeren konjugierten System zu erwarten ist, nur bis etwa 300m μ .

1.5.3.1 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin

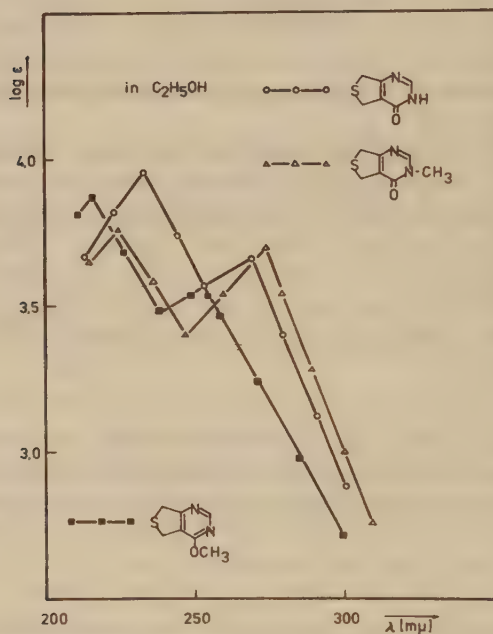


Abb.14: UV-Spektren der Verbindungen XXIII, XXVI und XXVIII in Äthanol

Von den beiden einander recht naheliegenden Kurven des 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidins (XXIII) und der am Ring-N methylierten Verbindung XXVI weicht die Absorption der 4-Methoxyverbindung XXVIII deutlich ab (Maxima unterhalb 220m μ und bei 253m μ , gegenüber 233 und 269m μ bei XXIII und 224 und 273m μ bei XXVI). Ebenso wie beim

4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXII) liegt also auch bei der entsprechenden Dihydrothienoverbindung (XXIII) das Gleichgewicht in alkoholischer Lösung vorwiegend auf der Seite der Amidform (b).

1.5.3.2 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin

Nicht ganz so augenfällig sind die Verhältnisse beim Vergleich des 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidins (IV) mit den entsprechenden Methylderivaten, die einmal am exocyclischen Aminostickstoff mono- (XV), bzw. dimethyliert (XVII) sind, zum anderen am benachbarten Ringstickstoff die Methylgruppe (XIII) tragen.

Abgesehen von der durch die Methylsubstitution bedingten bathochromen Verschiebung bei XV und XVII und der Tatsache, daß sich das langwellige Maximum nicht mehr so stark von der Hauptbande abhebt, zeigen die Absorptionskurven dieser beiden Vergleichssubstanzen XV und XVII ähnlichen Verlauf wie die Kurve der Stammsubstanz IV. Betrachtet man dagegen sowohl die Lage der Maxima, wie auch die entsprechenden Extinktionskoeffizienten bei XIII, der in der Iminoform (e) fixierten Verbindung, so zeigt sich doch eine deutliche Abweichung.

Der Unterschied zwischen IV, XV und XVII einerseits und der Iminoverbindung XIII andererseits ist auch beim Vergleich der Abstände der beiden Maxima jeder Kurve gut zu erkennen. Bei IV, XV und XVII betragen diese Differenzen ziemlich übereinstimmend 30 bis 35m μ , bei XIII dagegen 52m μ .

Hieraus dürfte, ebenso wie beim 4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI), auch für die entsprechende Dihydrothienoverbindung (IV) auf ein Überwiegen der Aminoform (d) in alkoholischer Lösung geschlossen werden. Dies stünde im Einklang mit den von D.J.BROWN und L.N.SHORT für das 4-Aminopyrimidin gefundenen Ergebnissen 55).

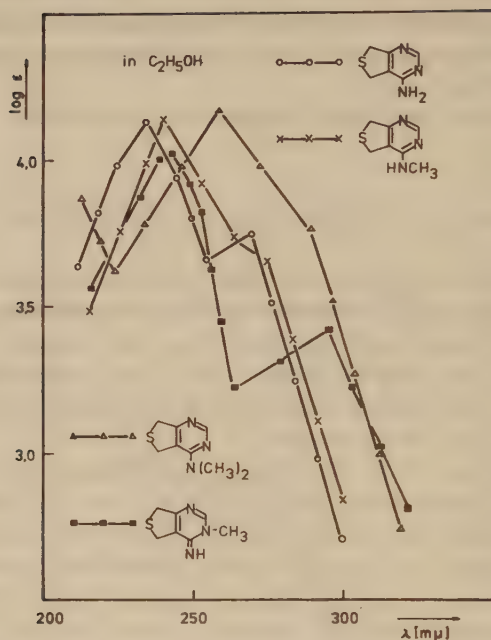


Abb.15: UV-Spektren der Verbindungen IV, XV, XVII und XIII in Äthanol

Vergleicht man nun die Absorptionskurven von 4-Amino- (IV) und 4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII), wobei sich für das letztere eine exocyclische Doppelbindung ergeben hat, so zeigen sowohl die Lage der Maxima als auch die Extinktionskoeffizienten recht gute Übereinstimmung, was eine gewisse Ähnlichkeit der elektronischen Anordnung voraussetzen muß. Unter diesem Aspekt könnte man schließen, daß bei der Verbindung IV in alkoholischer Lösung im Gleichgewicht zwischen Amino- (d) und Iminoform (e) letztere nicht zu vernachlässigen ist. Im Falle der am schwefelhaltigen Ring dehydrierten Verbindung VI lassen die UV-Kurven dagegen eine solche Interpretation nicht zu.

Ähnlich wie im Falle der Hydroxy- und Aminothienoverbindungen sind auch bei den entsprechenden Dihydrothienoverbindungen, einschließlich aller Methylderivate, die Absorptionskurven der Kationen (wieder in wäßriger, ca. 25%-iger HCl aufgenommen) einander recht ähnlich. Sie sind nicht mehr so differenziert, die Vorbande ist meist verschwunden, und die Hauptbande eher nach größeren Wellenlängen verschoben. Wie für die Thienoverbindungen in Abschnitt 1.5.2.2 gezeigt, darf auch hier, wieder unter Annahme doppelter Protonierung, auf das Vorhandensein entsprechender, analoger Ionen geschlossen werden.

1.6 4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin und 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin

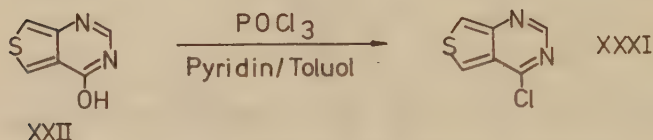
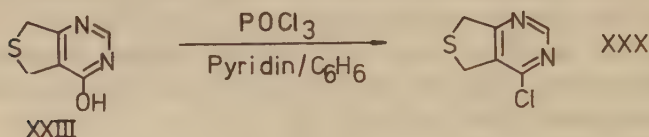
α - oder β -Hydroxy-Stickstoffheterocyclen lassen sich im allgemeinen durch Kochen mit Phosphoroxychlorid, evtl. unter Zusatz von Phosphorpentachlorid oder von Aminen in einer nucleophilen Reaktion in die entsprechenden Chlorderivate überführen.

Wenn wir so mit unseren 4-Hydroxypyrimidinen XXIII und XXII verfahren, erhielten wir, nach dem Entfernen des überschüssigen Phosphoroxychlorids durch Destillation oder Zersetzen mit eiskaltem Wasser, immer schwarze ölige Reaktionsprodukte, die sich nicht mehr weiter aufarbeiten ließen; (bei XXII konnten wir einmal dessen Hydrochlorid in geringer Menge isolieren).

Deswegen kochten wir die Verbindungen XXIII und XXII, in viel absolutem Benzol oder Toluol suspendiert, unter Rückfluß mehrere Stunden mit den äquivalenten Mengen Phosphoroxychlorid und Pyridin. Im Falle von XXII verfärbte sich die Reaktionslösung über blau nach grün.

Wegen der Empfindlichkeit der 4-Chlorpyrimidine gegen säurekatalysierte Hydrolyse (siehe ⁶⁸⁾) arbeiteten wir nicht, wie

sonst üblich, mit Wasser sondern mit eiskalter Sodalösung auf. Nach dem Ausschütteln mit Äther, Trocknen und Abziehen der Lösungsmittel wurde der Rückstand nochmals mit absolutem Äther behandelt, um von noch vorhandenem oder wieder neugebildetem, schwerlöslichem Hydrochlorid abzutrennen.



4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXX) erhielten wir in 55%-iger Ausbeute. Es läßt sich aus Ligroin gut umkristallisieren, stellt farblose, in organischen Lösungsmitteln gut lösliche und im Exsikkator wochenlang haltbare Kristalle dar.

Das 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXXI) muß sich bei etlichen Versuchen bereits während der Aufarbeitung wieder zersetzt haben. Nur manchmal gelang es, die Verbindung durch Sublimation und sofortiges Umkristallisieren aus Petroläther unter starkem Substanzverlust fast analysenrein zu erhalten. Die Ausbeute der blaßgelben Kristalle betrug dann noch etwa 20%. In jedem Falle mußte XXXI sofort weiter verarbeitet werden, denn auch beim Aufbewahren im Exsikkator zersetzte sich die Substanz bis zum nächsten Tag. Dies entspricht den Eigenschaften des 4-Chlor-pyrimidins, die H.P.V.BOARLAND und J.F.W.McOMIE⁶⁹⁾ feststellten.

Um den Beweis zu erbringen, daß bei der raschen Zersetzung des 4-Chlor-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXXI) das Hydrochlorid des 4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidins (XXII) entsteht,

stellten wir dieses, auf anderem Wege, durch Behandeln von XXII mit konzentrierter Salzsäure dar. Wie zu erwarten, sind die IR-Spektren des Zersetzungsproduktes von XXXI und dieses authentischen Hydrochlorids XXXII identisch. Sie zeigen im Bereich zwischen 3000 und 2500 cm^{-1} die für Amin-hydrochloride charakteristische sehr breite und intensive Bande. (Die Verbindung XXII läßt sich aus dem Hydrochlorid XXXII mit verdünnter Natronlauge wieder zurückgewinnen.)

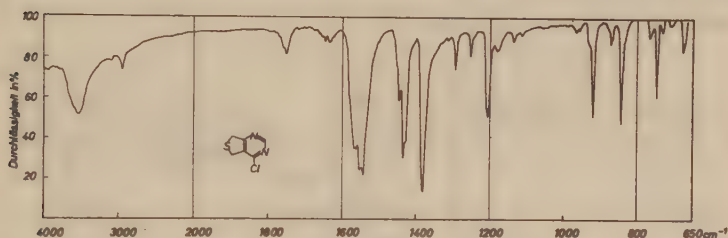


Abb.16: IR-Spektrum des 4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidins (XXX)

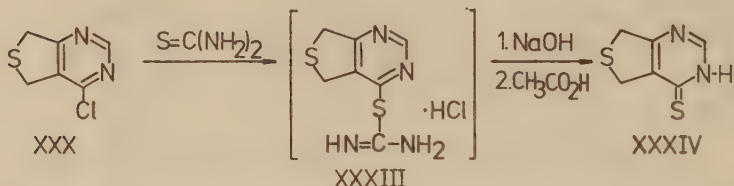
Als Beispiel für die einander recht ähnlichen IR-Spektren der 4-Chlorverbindungen XXX und XXXI zeigt Abbildung 16 das Spektrum von XXX. Die Zuordnung der wichtigsten Banden dieser Spektren geht aus der folgenden Tabelle hervor. Auffallend tief liegt bei XXXI die Thiophenbande (1466 cm^{-1}).

Tabelle 7: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XXX und XXXI

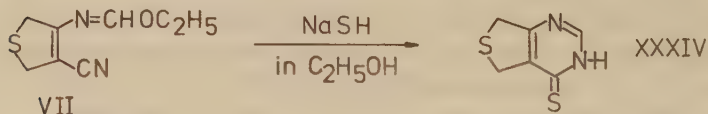
Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
XXX	2930	C-H
XXXI	3120, 2940	
XXX	1556-1537, 1375	Ringschwingungen
XXXI	1583, 1466	
XXX	1440-1430	C-H

1.7 4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin

Nach einer von M.POLONOVSKI und H.SCHMITT ⁷⁰⁾ beschriebenen Methode behandelten wir das 4-Chlor-5,7-dihydrothieno-[3,4-d]pyrimidin (XXX) mit Thioharnstoff in Äthanol. Das hierbei entstandene Isothiuroniumchlorid XXXIII wird abgesaugt und als Rohprodukt weiter umgesetzt. Durch Erhitzen mit verdünnter Natronlauge erhielten wir daraus das 4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXIV), das sich aus der Reaktionslösung mit verdünnter Essigsäure ausfällen ließ. Die Ausbeute betrug 61%.



Die gleiche Mercaptoverbindung erhielten wir, einer Vorschrift von E.C.TAYLOR und Mitarb.⁷¹⁾ folgend, beim Umsetzen des 3-(Äthoxymethylenamino)-4-cyan-2,5-dihydrothiophens (VII) mit Natriumhydrogensulfid ⁷²⁾ in absolutem Äthanol in 53%-iger Ausbeute.



Die Identität der auf diesen beiden Wegen hergestellten Substanzen ist durch Analyse und die IR-Spektren erwiesen. Beim Behandeln von 3-(Äthoxymethylenamino)-4-cyan-thiophen (IX) mit Natriumhydrogensulfid konnten wir keine analysen-reine Substanz erhalten.

Aus Methanol unter Zusatz von viel Aktivkohle umkristallisiert, stellt das 4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidin (XXXIV) gelbe Plättchen dar, die etwa ab 250° unter Zersetzung schmelzen; beim längeren Aufbewahren am Licht verfärben sie sich rötlich-braun.

Wie das Beispiel des 6-Mercaptopurins zeigt, sind solche Mercaptoverbindungen von besonders großem pharmakologischem Interesse.

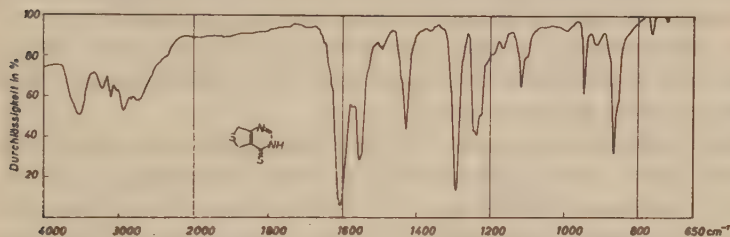


Abb.17: IR-Spektrum des 4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-pyrimidins (XXXIV)

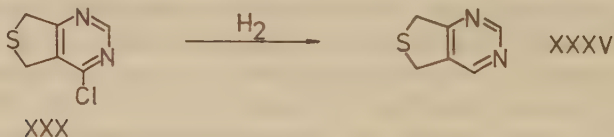
Im IR-Spektrum der 4-Mercaptoverbindung XXXIV stimmen die N-H- und C-H-Valenzschwingungen von 3210 bis 2975 cm^{-1} und die Ringvalenzschwingungen, bzw. N-H- und C-H-Deformationsschwingungen zwischen 1600 und 1400 cm^{-1} (1600 ; 1550 und 1423 cm^{-1}) recht gut mit den Banden der entsprechenden 4-Hydroxyverbindung XXIII überein. Charakteristisch sind die zusätzlichen starken Absorptionen bei 1290 , 1234 und 1113 cm^{-1} . Da in diesem Bereich die charakteristische starke Amid I-Bande der Thioamide auftritt, scheint XXXIV im festen Zustand, analog dem 4-Mercaptopyrimidin ⁷³⁾, überwiegend in der Thionform vorzuliegen.

1.8 Versuche zur Darstellung der Grundkörper 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin und Thieno[3,4-d]pyrimidin

Die Darstellung von Pyrimidingrundkörpern kann z.B. durch reduktive Entfernung von Sauerstoff, Schwefel oder Chlor erfolgen ^{74,75,76}). Da die Entfernung von Sauerstoff bisher nur selten gelang, und bei der Behandlung der Mercaptothienopyrimidine mit Raney-Nickel auch der Ringschwefel angegriffen wird, schien uns der katalytische Austausch von Chlor gegen Wasserstoff bei Anwesenheit von Base am geeignetsten.

So versuchten wir, die 4-Chlororderivate XXX und XXXI nach einer von N.WHITTAKER ⁷⁷) (vgl. auch ⁷⁸) beschriebenen Methode katalytisch zu hydrieren.

Dabei erhielten wir aus XXX in einer Methanol-Wasser-Suspension unter Zusatz eines 10%-igen Pd-Aktivkohle-Katalysators und von Magnesiumoxyd das 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXV); Reaktionsbedingungen: 130at Wasserstoffdruck, 70°C, 15 Stunden Schütteln (unter Normaldruck und bei Raumtemperatur gelang die Hydrierung nicht).



Die Ausbeute an XXXV betrug 70%; die farblosen Kristalle schmelzen bei 71° und sind in verdünnter Säure, Wasser und organischen Lösungsmitteln gut löslich. Sehr sauber ist die Substanz im dunklen Exsikkator längere Zeit unverfärbt haltbar.

Das IR-Spektrum von XXXV zeigt bei 1575, 1560, 1435 und 1395cm⁻¹ die für das Dihydrothienopyrimidingerüst charakteristischen Ringschwingungsbanden einschließlich der C-H-Deformationsschwingungen. Dies steht in guter Übereinstimmung mit den von L.O.ROSS und Mitarb. ³⁹) für das 4,5-Trimethylenpyrimidin gemachten Angaben.

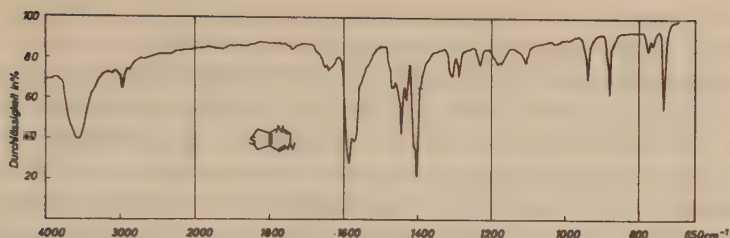


Abb.18: IR-Spektrum des 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidins (XXXV)

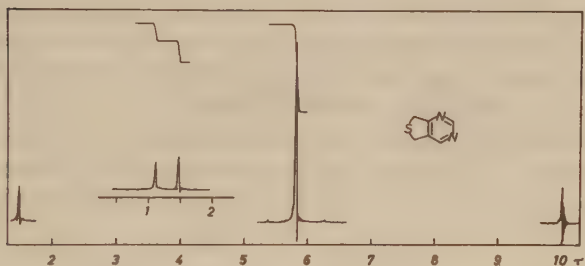


Abb.19: 60 MHz H-KMR-Spektrum des 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidins (XXXV); TMS als innerer Standard, Lösung in CCl_4

Das H-KMR-Spektrum von XXXV ist sehr einfach; es zeigt keinerlei Feinstruktur. Bei 1,1 τ und 1,5 τ erscheinen die beiden Protonen 2 und 4 des Pyrimidinringes als Singulett. Ebenfalls als Singulett liegt das Signal der 4 Wasserstoffatome des Dihydrothiophenringes bei 5,8 τ . Die Integration entspricht den erwarteten Werten.

Durch das Massenspektrum mit dem Molekülion bei $m/e = 138$ wird das aufgrund der Synthese angenommene Molekulargewicht bestätigt. Intensive Peaks treten noch auf bei $m/e = 137$ ($138-137 = 1 \triangleq \text{H}$; $m^* = 136$), $m/e = 110$ ($137-110 = 27 \triangleq \text{HCN}$; $m^* = 88,5$) und $m/e = 84$ ($110-84 = 26 \triangleq \text{C}\equiv\text{N}$).

Beim Versuch, die Verbindung XXXI analog XXX in einer Methanol-Wasser-Suspension zu hydrieren, erhielten wir das 4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIX). Um diese Alkoholyse zu vermeiden, arbeiteten wir bei den nächsten Versuchen mit absolutem Methylcyclohexan bzw. Essigester als Lösungsmitteln. Bei sonst unveränderten Bedingungen konnten wir jetzt in beiden Fällen nur wieder die Ausgangssubstanz zurückgewinnen. In einem weiteren Ansatz versuchten wir, das 5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXV) mit Brom in Methylenchlorid (vgl.³⁴⁾) zu dehydrieren. Nach dem Aufarbeiten der Reaktionslösung mit eiskalter, wäßriger Natriumacetatlösung, Abtrennen, Trocknen und Einengen der organischen Phase erhielten wir in geringer Ausbeute eine farblose, kristalline niedrigschmelzende Verbindung. Innerhalb weniger Minuten, noch bevor wir weitere Untersuchungen anstellen konnten, zersetzte sich jedoch die Substanz im Licht unter Schwarzfärbung.

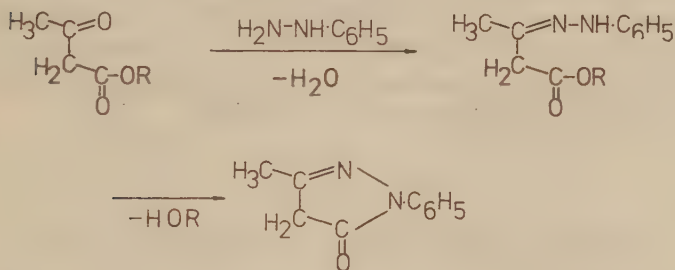
Die Instabilität dieser Verbindung ist möglicherweise ähnlich zu erklären wie die des Isothionaphthens. Bei diesem Benzo[c]-thiophen ist die Kekulé-Resonanz des Benzolringes beeinträchtigt (vgl.⁷⁹⁾).

Nach der Untersuchung dieser Thienopyrimidine interessierten uns Thienopyrazole, worüber in den folgenden Abschnitten berichtet wird.

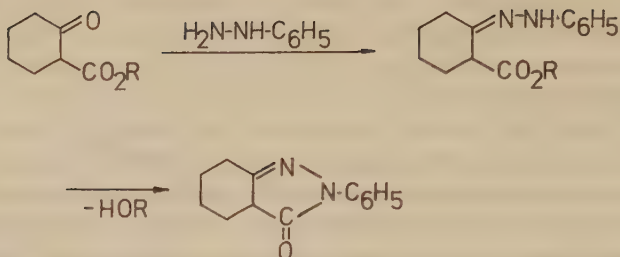
2. Über Thienopyrazol

2.1 Einleitung

Bereits im Jahre 1883 synthetisierte L.KNORR ⁸⁰⁾ in Erlangen das 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) aus Acetessigester und Phenylhydrazin. Er beobachtete, daß bloßes Erwärmen des von ihm erhaltenen Phenylhydrazons unter Austritt eines Moleküls Alkohol zum Pyrazolon führte. Später fand L.KNORR ⁸¹⁾, daß der Ringschluß auch beim Erwärmen des Phenylhydrazons in Eisessig sofort eintrat.

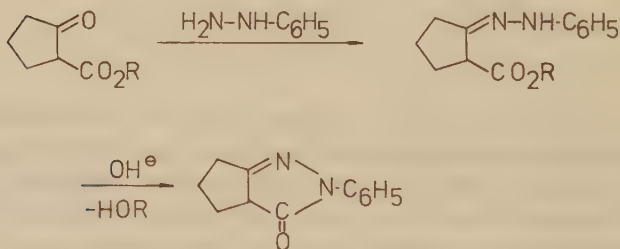


In der Folgezeit wurden besonders wegen der pharmakologischen Bedeutung dieser Verbindungsklasse von verschiedenen Autoren zahlreiche Derivate des Pyrazolons beschrieben. Eine umfassende Übersicht hierüber geben W.KROHS und O.HENSEL ⁸²⁾ in ihrer Monographie: "Pyrazolone und Dioxypyrazolidine". In seinem Artikel über β -Ketocarbonsäureester wies W.DIECKMANN ⁸³⁾ schon 1901 auf die unterschiedliche Reaktion des Alkoxy-carbonyl-cyclopentanons-(2) und des Alkoxy-carbonyl-cyclohexanons-(2) mit Phenylhydrazin hin. Beim Umsetzen von Verbindungen des zweiten Typs mit Phenylhydrazin in ätherischer Lösung erfolgte selbst bei Kühlung sofort die Reaktion zum 1-Phenyl-3,4-tetramethylen-pyrazolon-(5):



Jedoch gelang es ihm weder durch bloßes Erwärmen, noch durch Kochen mit Eisessig oder mit verdünnter Salzsäure, das entsprechende 1-Phenyl-3,4-trimethylen-pyrazolon-(5) herzustellen.

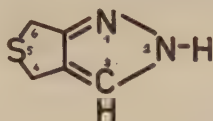
Erst 1929 berichtete C. MANNICH ⁸⁴⁾ über den Ringschluß des Methoxycarbonyl-cyclopentanone-2-phenylhydrazons im alkalischen Medium zum entsprechenden Pyrazolon.



Unter der Vielzahl der bisher synthetisierten Pyrazolon-derivate gibt es jedoch nur wenige mit ankondensiertem Thiophenring.

Bei der Nomenklatur dieser Verbindungen halten wir uns an die Regeln der American Chemical Society, wie sie im Ring-index ³⁾ festgelegt sind.

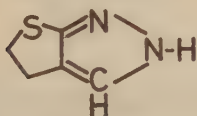
Der folgende Körper wird hiernach als



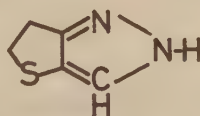
2H-4,6-Dihydrothieno[3,4-c]pyrazol

bezeichnet. Die Numerierung der Substituenten beginnt rechts oben am N-Atom und verläuft im Uhrzeigersinn um das gesamte Ringsystem.

Je nach der Stellung des Schwefelatoms sind noch die beiden folgenden Isomeren zu unterscheiden:



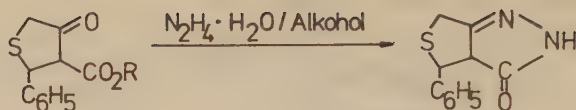
2H-4,5-Dihydrothieno-
[2,3-c]pyrazol



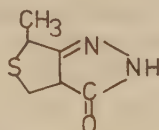
2H-5,6-Dihydrothieno-
[3,2-c]pyrazol

Im folgenden verwenden wir auch bei den Pyrazolonen, die als tautomeriefähige cyclische Säureamide aufgefaßt werden können, wie oben (s. Seite 31), ohne Rücksicht auf ihre wahre Natur die "Hydroxy-Nomenklatur".

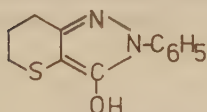
Erstmalig berichteten A.R.SURREY und Mitarb.⁸⁵⁾ im Jahre 1944 von einem solchen Thienopyrazol. Ihnen gelang durch mehrstündiges Kochen einer Lösung von 4-Äthoxycarbonyl-5-phenyl-thiophanon-(3) mit Hydrazinhydrat in Alkohol die Synthese des 3-Hydroxy-4-phenyl-4,6-dihydro-2H-thieno-[3,4-c]pyrazols:



1961 stellten dann H.FIESELNANN und G.THIELICKE.⁸⁶⁾ das 3-Hydroxy-6-methyl-4,6-dihydro-2H-thieno[3,4-c]pyrazol und ein Isomeres durch Umsetzen von Thiophanoncarbonsäureestern mit Hydrazinhydrat dar. Aufgrund IR-spektroskopischer Daten nahmen sie für das erstere folgende Struktur an:



Im Laufe ihrer Untersuchungen über die Japp-Klingemann-Reaktion erhielten B.EISTERT und M.REGITZ⁸⁷⁾ durch Kochen einer wäßrig methanolischen Lösung von 2-Äthoxycarbonyl-2,3,5,6-tetrahydro-4H-thiopyranon-(3) mit Phenylhydrazinhydrochlorid bei Anwesenheit von Natriumacetat ohne Isolierung einer Zwischenstufe einen Körper, für den sie folgende Struktur vorschlagen:



3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydro-7H-thiopyrano[3,2-c]pyrazol

Unsere Versuche, nach derselben Methode von Thiophanoncarbonsäureestern aus zu den entsprechenden Hydroxypyrazolen zu gelangen, schlugen fehl. Es entstanden meist ölige Produkte,

2.2 Reaktionen der 4- bzw. 2-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) und des 4-Cyan-thiophanons-(3) mit Phenylhydrazin

Als Ausgangssubstanzen für unsere Umsetzungen dienten folgende Thiophanone:

- 4-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXVI),
- 4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-(3) (XXXVII),
- 4-Cyan-thiophanon-(3) (XXXVIII),
- 2-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXIX) und
- 2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-(3) (XL).

Diese Verbindungen wurden erstmals von R.B.WOODWARD und R.H.EASTMAN ^{89,90)} (vgl. auch P.KARRER und H.SCHMID ⁹¹⁾) bzw. von H.FIESELMANN und Mitarb. ^{92,33,34)} beschrieben.

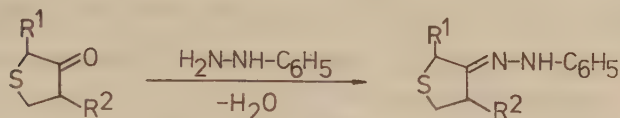
2.2.1 Darstellung der Phenylhydrazone

Die oben genannten Thiophanone XXXVI-XXXIX bilden mit den äquivalenten Mengen Phenylhydrazin oder einem Überschuß ohne Lösungsmittel in stark exothermer Reaktion die entsprechenden Phenylhydrazone.

Beim Arbeiten in absolut methanolischer Lösung unter Zusatz einiger Tropfen Eisessig und Erhitzen zum Rückfluß erhielten wir, meist in guter Ausbeute, ebenfalls die Verbindungen 4- bzw. 2-Methoxycarbonyl-thiophanon-3- und 4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLI, XLIV, XLIII) und 4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLII), die nach dem Abkühlen als farblose bzw. blaßgelbe Kristalle ausfielen. H.FIESELMANN und G.THIELICKE ⁸⁶⁾ hatten die Verbindung XLIII bereits in Händen, hielten sie aber für das 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol.

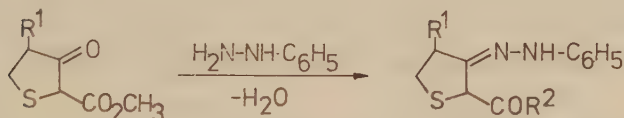
Etwas anders verhielt sich die Reaktion bei 2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-(3) (XL). Nur wenn wir es mit der äquivalenten Menge Phenylhydrazin umsetzten, erhielten

wir das erwünschte 2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLV), allerdings nur in 12%-iger Ausbeute. Bei der Reaktion mit überschüssigem Phenylhydrazin konnten wir nur das Phenylhydrazid (XLVI) der 4-Methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon-carbonsäure-(2) isolieren.



R ¹	R ²	
H	CO ₂ CH ₃	XXXVI
CH ₃	CO ₂ CH ₃	XXXVII
H	CN	XXXVIII

R ¹	R ²	
H	CO ₂ CH ₃	XLI
CH ₃	CO ₂ CH ₃	XLII
H	CN	XLIII



R ¹	
H	XXXIX
CH ₃	XL

R ¹	R ²	
H	OCH ₃	XLIV
CH ₃	OCH ₃	XLV
CH ₃	NH-NH-C ₆ H ₅	XLVI

Die Zuordnung der wichtigsten IR-Banden aller von uns dargestellten Phenylhydrazone geht aus Tabelle 8, Seite 69 hervor. Als Beispiele zeigen die Abbildungen 20 und 21, Seite 68 die IR-Spektren von 4-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLI) und von 4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIII). Ausschnitte der IR-Spektren der übrigen Phenylhydrazone (XLII, XLIV, XLV und XLVI) sind in Abb.29, Seite 87 in einer vereinfachten, zusammenfassenden Darstellung wiedergegeben.

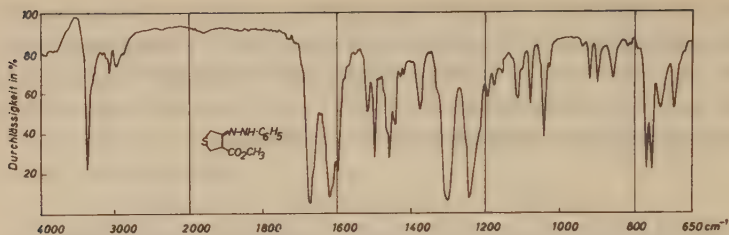


Abb.20: IR-Spektrum von 4-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLI)

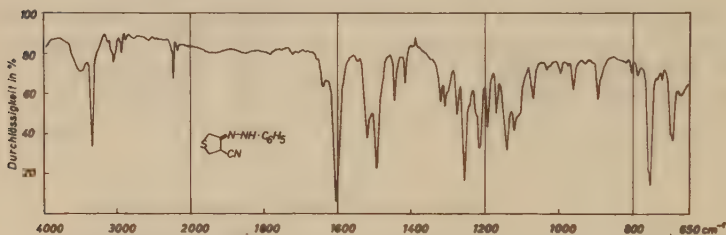


Abb.21: IR-Spektrum von 4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIII)

Auffallend ist, daß nur die Verbindung XLIV bei 1720 cm^{-1} eine starke Ester-carbonylbande zeigt, während diese übereinstimmend bei den drei anderen Estern (XLI, XLII, XLV) zu wesentlich kleineren Wellenzahlen in das Gebiet von 1660 bis 1635 cm^{-1} verschoben ist.

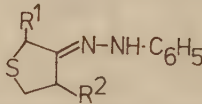
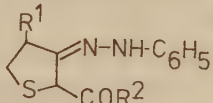
Die beim Vergleich von XLV mit XLVI auffallende größere Intensität der NH-Banden und auch aller Schwingungen des aromatischen Restes ist sicher nicht nur mit der verschiedenen Konzentration der Proben zu erklären, sondern rührt daher, daß in XLVI als Carbonsäure-phenylhydrazid noch ein weiterer Phenylhydrazinrest in das Molekül eingetreten ist. Das Auftreten der Amidbanden I und II (1640 und nahe 1500 cm^{-1}) bei XLVI ist ebenfalls als Beweis für das Vorliegen eines Säurehydrazids anzusehen.

Alle Spektren zeigen bei 770 bis 680 cm^{-1} die für monosubstituierte Aromaten charakteristischen CH-Kipperschwingungen.

Tabelle 8: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XLI bis XLVI

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
XLI/XLII	3330/3340	N-H
XLIII	3360	
XLIV/XLV	3420/3370	
XLVI	3300	
XLI	3035, 2950, 2850	C-H
XLII	3010, 2960, 2850	
XLIII	3060, 2960, 2840	
XLIV	3060, 2980, 2825	
XLV	3060, 2960, 2800	
XLVI	3040, 2970, 2930, 2800	
XLIII	2250	$\text{C}\equiv\text{N}$
XLI	1660	C=O (Amid I)
XLII	1655	
XLIV	1720	
XLV	1635	
XLVI	1640	
XLI	1615, 1595	Ringschw. + $\text{C}=\text{N}$
XLII	1615, 1590	
XLIII	1606	
XLIV	1605	
XLV	1605, 1585	
XLVI	1600	
XLI	1495	Ringschwingungen (+ Amid II)
XLII	1500	
XLIII	1521, 1496	
XLIV	1494	
XLV	1520, 1495	
XLVI	1495	
XLI/XLII	1460/1450	C-H
XLIII	1448	
XLIV/XLV/XLVI	1440/1450/1445	

Übersicht über die dargestellten Thiophanonphenylhydrazone:

Nr.		Schmp.	Ausbeute
			
XL I	$R^1 = H$ $R^2 = CO_2CH_3$	127°	79%
XL II	$R^1 = CH_3$ $R^2 = CO_2CH_3$	115°	95%
XL III	$R^1 = H$ $R^2 = CN$	120°	93%
			
XL IV	$R^1 = H$ $R^2 = OCH_3$	131°	90%
XL V	$R^1 = CH_3$ $R^2 = OCH_3$	135°	12%
XL VI	$R^1 = CH_3$ $R^2 = NHNHC_6H_5$	165-166° (Zers.)	19%

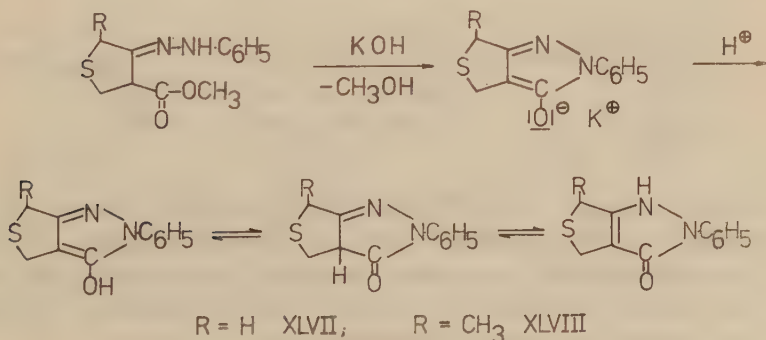
2.2.2 Ringschluß zu Hydroxy- bzw. Amino-thienopyrazolen

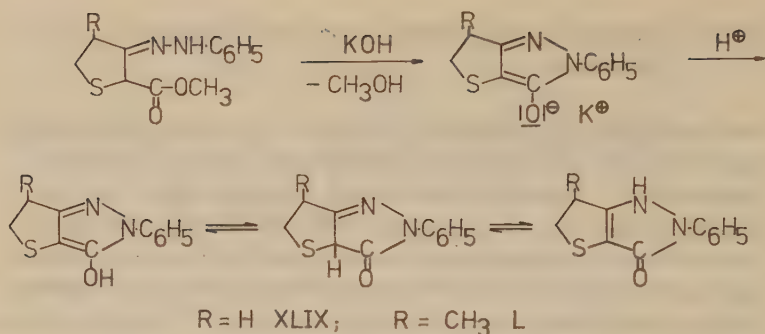
Wie schon in der Einleitung erwähnt, gelang der Ringschluß des Acetessigesterphenylhydrazons zum 1-Phenyl-3-methyl-pyrazolon-(5) bereits beim bloßen Erwärmen oder, schwach sauer katalysiert, in Eisessig. Bei keinem der von uns untersuchten Phenylhydrazone schwefelhaltiger 5-Ring- β -keto-carbonsäureester war auf diese Art Ringschluß zu erreichen. Es lag daher nahe, nach den von C.MANNICH⁸⁴⁾ beschriebenen Methoden im alkalischen Medium zu arbeiten.

Zum Beispiel erhielten wir nach mehrstündigem Stehenlassen einer benzolischen Lösung von 2-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIV) mit Natriumamid bei Raumtemperatur in 80%-iger Ausbeute das 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydro-thieno[3,2-c]pyrazol (XLIX). Der ebenfalls versuchte Ringschluß mit Natrium in siedendem Toluol gelang nicht.

Mit 75 bis 95%-igen Ausbeuten verlief dagegen die Reaktion unserer Methoxycarbonyl-thiophanon-phenylhydrazone (XLI, XLII, XLIV, XLV) in 10%-iger absolut methanolischer Kalilauge.

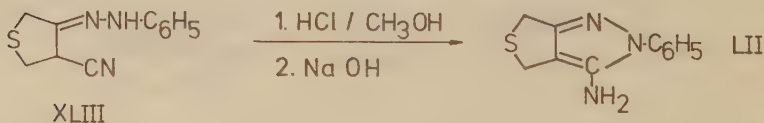
Hierzu lösten wir die Phenylhydrazone unter leichtem Erwärmen, ließen dann etwa einen Tag bei Raumtemperatur stehen, und erhielten nach dem Abziehen des Methanols die grünlich-gelb oder rot gefärbten, gut wasserlöslichen Kaliumsalze der entsprechenden Hydroxypyrazole.





Aus der wäßrigen Lösung der Kaliumsalze gelang es, mit sehr verdünnter Salz- oder Schwefelsäure die wasserunlöslichen Hydroxythienopyrazole XLVII, XLVIII, XLIX und L, die in der Übersicht Seite 73/74 zusammengefaßt sind, auszufällen.

Bei der Behandlung von 4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIII) mit Chlorwasserstoff in absolutem Methanol tritt Ringschluß ein unter Bildung des Hydrochlorids LI von 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol. LI fällt bald in Form farbloser Kristalle vom Schmelzpunkt 175-185° aus. Mit verdünnter Natronlauge setzten wir dann aus diesem Hydrochlorid das 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LII) als blaßgelbe Kristalle vom Schmelzpunkt 168° in Freiheit. Die Ausbeute betrug nach einmaligem Umkristallisieren aus Methanol 78%.



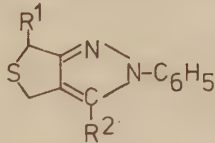
Bereits während unsere Untersuchungen hierüber liefen, erschien eine Patentanmeldung der Farbenfabriken Bayer ⁹³⁾, die unter anderem auch die Darstellung des Aminopyrazols LII aus dem 4-Cyan-thiophanon-(3) und Phenylhydrazin enthält, jedoch ohne Angabe von Reaktionsbedingungen.

Ein Versuch, das Aminopyrazol LII einer Vorschrift von E.C.TAYLOR und A.ABUL-HUSN ⁵⁰⁾ folgend zu diazotieren und zu verkochen, um so zur Hydroxyverbindung XLVII zu kommen, scheiterte am Aufarbeiten des zähen, braunen Reaktionsgemisches.

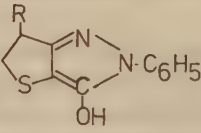
In einem Ciba-Patent ⁹⁴⁾ wird die Darstellung eines 3-Amino-1-alkyl-1H-4-aryl-pyrazols beschrieben. Nach diesem Verfahren behandelten wir das 4-Cyan-thiophanon-(3) (XXXVIII) mit Benzaldehydphenylhydrazon, um so zum isomeren 3-Amino-1-phenyl-1H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol zu gelangen. Wir konnten hierbei jedoch immer nur die Ausgangssubstanzen zurückgewinnen.

Versuche, die Verbindungen XLIX und L, bei denen theoretisch eine Dehydrierung möglich scheint, mit Brom in Methylenchlorid ³⁴⁾ bzw. mit Schwefel in siedendem Dimethylformamid ⁹⁵⁾ zu dehydrieren, schlugen fehl.

Übersicht über die dargestellten 3-Hydroxy- bzw. 3-Amino-dihydrothienopyrazole:

Nr.	Formel / Name	Schmp.	Ausbeute
			
XLVII	$R^1 = H; R^2 = OH$ 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol	222-224°	93%
XLVIII	$R^1 = CH_3; R^2 = OH$ 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol	186°	76%
LII	$R^1 = H; R^2 = NH_2$ 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol	168°	78%

Fortsetzung der Übersicht von Seite 73:

Nr.	Formel / Name	Schmp.	Ausbeute
			
XLIX	R = H 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol	164°	95%
L	R = CH ₃ 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol	142°	79%

2.2.2.1 IR-Spektren der 3-Hydroxy- bzw. 3-Aminopyrazole

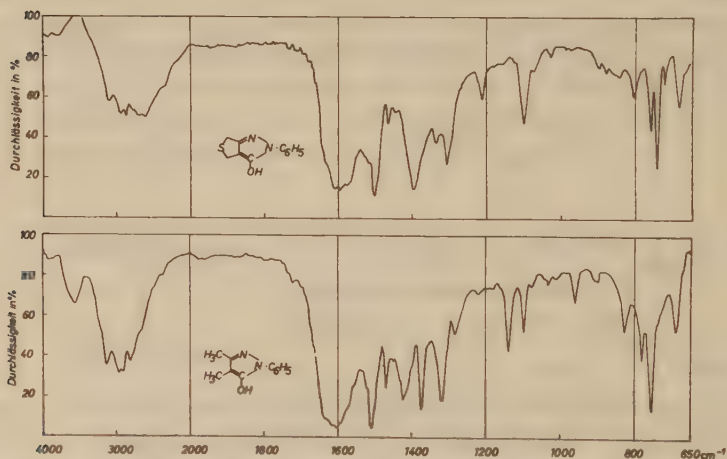
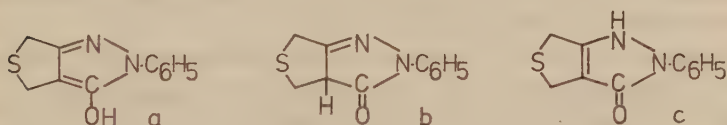


Abb.22: IR-Spektrum von 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (XLVII) (oben), und von 5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethylpyrazol (LIII)

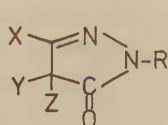
Die IR-Spektren der Hydroxypyrazole XLVII (siehe Abb.22 oben) und XLVIII, XLIX, L zeigen im wesentlichen gleichen Verlauf, der auch weitgehend mit dem der Vergleichssubstanz, dem 5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (siehe Abb.22 unten) übereinstimmt. (Ausschnitte der Spektren von XLVIII, XLIX und L sind in Abb.29, Seite 87 in vereinfachter Darstellung wiedergegeben.) Die Zuordnung der wichtigsten Banden geht aus Tabelle 9, Seite 78 hervor.

Auffallend ist bei all diesen Spektren die sehr breite Bande zwischen 3250 und 2000 cm^{-1} , die als charakteristisch für die Wasserstoffbrücken der OH-Gruppen betrachtet werden kann. Gut zuzuordnen sind die C=N- und C=C-Valenzschwingungen, ferner die Ringschwingungen und zwischen 800 und 650 cm^{-1} die CH-Kippschwingungen der monosubstituierten Aromaten.

Bereits 1895 wies L.KNORR ⁹⁶⁾ auf die Möglichkeit dreier tautomerer 5-Hydroxy-pyrazole hin, die man als die OH- (a), CH- (b) und NH- (c) Formen bezeichnen kann (siehe auch ⁹⁷⁾). Demnach müssen bei den von uns dargestellten Hydroxypyrazolen die folgenden drei Tautomeren in Betracht gezogen werden, wie am Beispiel von XLVII gezeigt sei:



Aufgrund der IR-Spektren ist jedoch die CH-Form (b) auszuschließen, da zwischen 1780 und 1710 cm^{-1} keine Absorption auftritt. Nach L.A.CARPINO ⁹⁸⁾, der bei den in der CH-Form (b) fixierten 4,4-disubstituierten Pyrazolonen-(5) in diesem Bereich starke Carbonylbanden fand, müßte dies aber der Fall sein.



Wir ordneten oben die stark ausgeprägte Bande zwischen 3250 und 2000 cm^{-1} den Wasserstoffbrücken der OH-Gruppen zu. Hiernach würden unsere Hydroxypyrazole im festen Zustand überwiegend in der OH-Form (a) vorliegen. Zu einem entsprechenden Ergebnis gelangten auch w.PELZ und Mitarb.⁹⁹⁾ für das kristalline 5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol. G.DE STEVENS und A.HALAMANDARIS¹⁰⁰⁾ machen jedoch für die starke Absorption zwischen 2800 und 2500 cm^{-1} (Nujol) beim 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,5-tetramethylen-pyrazol



die Beteiligung des Zwitterions c'an der NH-Form (c) verantwortlich. Dem fehlenden Doppelbindungscharakter der CO-Bindung zufolge ist auch keine Absorption im Carbonylbereich mehr zu erwarten. Näheren Aufschluß erwarteten wir noch durch den Vergleich mit dem IR-Spektrum eines in der NH-Form (c) fixierten Pyrazolons, dessen Darstellung aus 4-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) durch Kondensation mit 1-Phenyl-2-methylhydrazin aber nicht gelang, (vgl. aber auch das IR-Spektrum von Antipyrin, Abb.26 unten, S.82).

Hiernach ist also bei unseren Hydroxypyrazolen die CH-Form (b) auszuschließen, aber eine eindeutige Zuordnung zur OH- (a) oder NH- (c) Form nicht möglich.

Wegen der geringen Löslichkeit in unpolaren Lösungsmitteln konnten die entsprechenden Spektren in Lösung nicht aufgenommen werden.

Das IR-Spektrum des 3-Aminopyrazols LII (siehe Abb.23 oben) stimmt ebenfalls recht gut mit dem der Vergleichssubstanz LIV (siehe Abb.23 unten) überein, außerdem zeigt es, abgesehen von den NH- bzw. OH-Schwingungen, fast gleiche Lage der Banden wie die oben besprochenen 3-Hydroxypyrazole. Charakteri-

stisch sind die NH-Valenz- bzw. -Deformationsschwingungen. Die Zuordnung der wichtigsten Banden geht aus Tabelle 9 hervor.

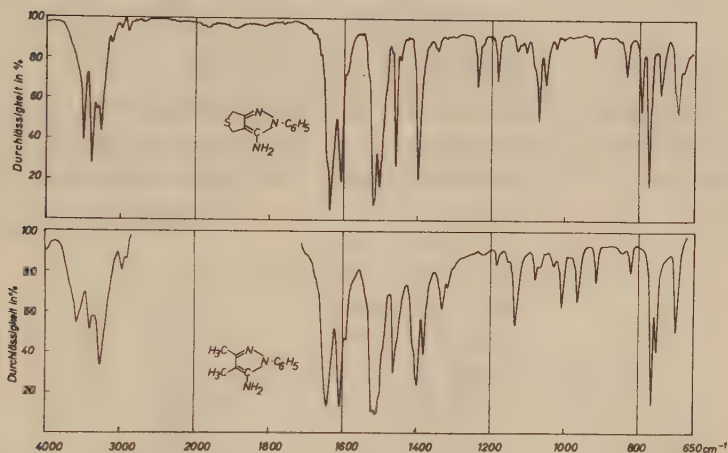
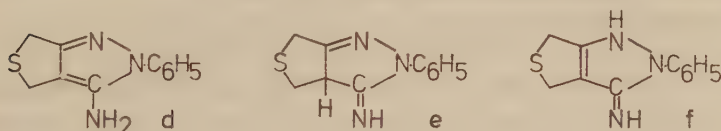


Abb.23: IR-Spektrum von 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LII) oben, und von 5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIV) unten

Auch beim 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]-pyrazol (LII) sind mehrere tautomere Formen denkbar:



Aus den IR-Daten darf hier in Übereinstimmung mit der Literatur¹⁰¹⁾ auf ein Überwiegen der Aminoform (d) geschlossen werden.

Tabelle 9: Die wichtigsten Banden der IR-Spektren der Verbindungen XLVII, XLVIII, XLIX, L und LIII; ferner von LII und LIV

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
LII	3480,3360,3250	N-H
LIV	3520,3350,3210	
LII/LIV	1633/1631	
XLVII bis L und LIII	3250-2000	O-H, siehe auch Seite 76
XLVII	1605,1590,1500	C=N- und C=C-Ringschwingungen
XLVIII	1600,1495	
XLIX	1595,1580,1500	
L	1600,1580,1495	
LIII	1605,1590,1500	
LII	1602,1514,1497	
LIV	1596,(1581),1512,1500	
XLVII bis L und LIII/LII/LIV	1465/1455/1460/1455 1459/1453/1452	C-H

2.2.2.2 H-KMR-Spektren der 3-Hydroxypyrazole XLVII und XLIX

Die H-KMR-Spektren der Verbindungen XLVII und XLIX stehen mit den angegebenen Strukturen im Einklang.

Übereinstimmend zeigen sie bei $2,5\tau$ bis $2,6\tau$ die Zentren der Multipletts der 5 Phenylprotonen. Bei etwa $6,1\tau$ bis $6,2\tau$ erscheint im Falle der Verbindung XLVII das nur wenig aufgespaltene Signal der 4 Protonen des schwefelhaltigen Ringes. Wie zu erwarten, stark aufgespalten (als A_2B_2 -System) liegen die Signale der 4 Protonen des Dihydrothiophenringes von XLIX zwischen $6,3$ und $7,3\tau$. In beiden Spektren ist das Proton der OH-Gruppe nicht zu erkennen.

Die Integration entspricht unseren Erwartungen.

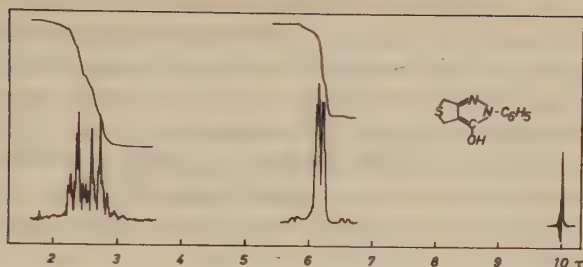


Abb.24: 60 MHz H-KMR-Spektrum von 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (XLVII); TMS als innerer Standard, Lösung in deuteriertem DMSO, 48°C

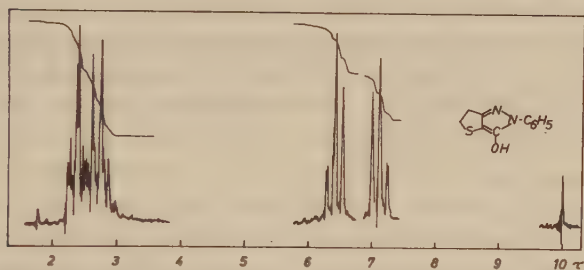


Abb.25: 60 MHz H-KMR-Spektrum von 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol (XLIX); TMS als innerer Standard, Lösung in deuteriertem DMSO, 48°C

2.2.2.3 Massenspektren der 3-Hydroxypyrazole XLVII und XLIX

Die Massenspektren bestätigen das angenommene Molekulargewicht 218,2 der beiden isomeren Verbindungen XLVII und XLIX: Das Molekülion liegt bei $m/e = 218$.

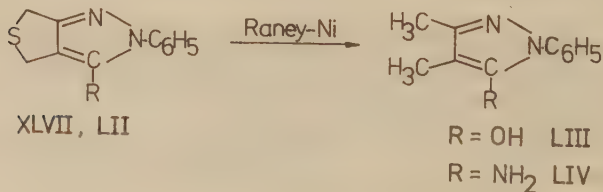
Charakteristische Bruchstückionen findet man im Falle der Verbindung XLVII bei $m/e = 200$ ($218 - 200 = 18 \approx \text{H}_2\text{O}$),

$m/e = 189$ ($218-189 = 29 \triangleq \text{H}\dot{\text{C}}=\text{O}$), $m/e = 185$ ($218-185 = 33 \triangleq \text{SH}$)
ferner bei $m/e = 172$, was einer Abspaltung von Thioformalde-
hyd ($\text{H}_2\text{C}=\text{S}$, MZ 46) aus dem Molekülion entspricht ($218-172 =$
 $= 46$; zugehöriger metastabiler Peak $m^* = 136$). Weitere inten-
sive Bruchstückionen erscheinen bei $m/e = 157$ ($185-157 = 28$
 $\triangleq \text{CO}$) und bei $m/e = 105$, dem Ion $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+$ entsprechend. (Ein
zugehöriger Peak findet sich noch bei $m/e = 113$, der durch
die Abspaltung von $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+$, MZ 105, aus dem Molekülion ent-
standen ist.)

Etwas anders verläuft die Fragmentierung der isomeren Ver-
bindung XLIX. Das Bruchstückion bei $m/e = 190$ entspricht
der Abspaltung von CO (28 ME) aus dem Molekülion ($m^* = 165$).
Durch weitere Wasserstoffabspaltung ergibt sich der Peak bei
 $m/e = 189$ ($m^* = 188$). Für die intensive Spitze bei $m/e = 152$
finden wir keine eindeutige Zuordnung, das Ion entsteht si-
cher in einem tiefgreifenden Umlagerungsprozeß. Dagegen
zeigt der noch intensivere Peak bei $m/e = 113$ die Abspaltung
von $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}_2^+$ (MZ 105) aus dem Molekülion, wie bei XLVII.

2.2.3 Abbau von 3-Hydroxy- und 3-Amino-2-phenyl-2H- 4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol mit Raney-Nickel

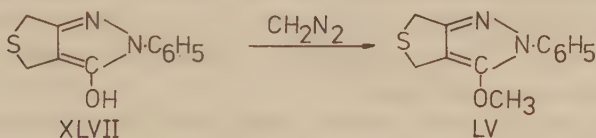
Um die Struktur unserer Hydroxy- bzw. Aminopyrazole XLVII
und LII weiter zu beweisen, entschwefelten wir diese Sub-
stanzen mit Raney-Nickel ^{40,41)} durch mehrstündiges Kochen
der äthanolischen Suspension unter Rückfluß.



Als Abbauprodukte erhielten wir das 5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIIII) in 92% und das 5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIV) in 58% Ausbeute. Die farblosen kristallinen Substanzen schmelzen bei 106-108⁰ bzw. bei 104⁰ und sind mit den nach L.KNORR ¹⁰²⁾ bzw. A.MICHAELIS und E.BRUST ¹⁰³⁾ hergestellten authentischen Verbindungen identisch, wie die IR-Spektren beweisen. (Diese Spektren sind zum Vergleich bereits auf den Seiten 74 (Abb.22 unten) und 77 (Abb.23 unten) mit abgebildet; die Zuordnung der wichtigsten Banden geht aus Tabelle 9, Seite 78 hervor.) Eine entsprechend durchgeführte Entschwefelung von XLIX führte zu keinem analysenreinen Abbauprodukt.

2.2.4 3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno-[3,4-c]pyrazol

Beim Umsetzen von 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno-[3,4-c]pyrazol (XLVII) mit Diazomethan in Äther unter Zusatz von etwas Methanol erhielten wir in 90%-iger Ausbeute das Methylderivat LV, eine farblose kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 80⁰.



Wie der Vergleich des IR-Spektrums von LV mit dem der N-Methylverbindung 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) (Antipyrin) zeigt, liegt hier die O-Methylverbindung vor. Während nämlich bei der Vergleichssubstanz eine starke Carbonylbande (um 1670 cm⁻¹) auftritt, bleibt diese bei LV völlig aus. Außerdem spricht für unsere Annahme die bei LV auftretende

für Äther charakteristische scharfe C-O-Valenzschwingungsbande bei 1120 cm^{-1} . Im übrigen zeigt LV recht ähnliche Lage der Banden wie XLVII.

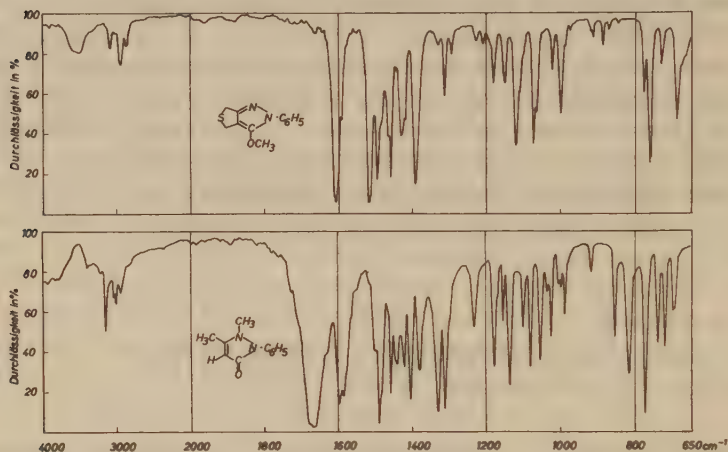


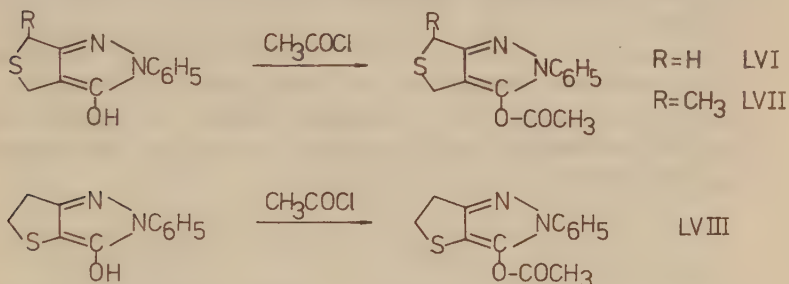
Abb.26: IR-Spektren von 3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LV) oben, und 1-Phenyl-2,3-dimethyl-pyrazolon-(5) unten

Außerdem prüften wir noch, ob das Hydroxypyrazol XLVII auch mit Dimethylsulfat nach einer Vorschrift von E.GRANDMOUGIN und Mitarb.¹⁰⁴⁾ zu methylieren ist, und an welchem Atom die Methylierung gegebenenfalls stattfindet. Wir erhielten bei diesem Versuch eine geringe Menge eines Methylierungsproduktes, das sich aufgrund der IR-Spektren als identisch mit LV, dem durch Methylierung mit Diazomethan erhaltenen O-Methylderivat erwies.

Von den Verbindungen XLVIII und XLIX konnten wir kein analysenreines Methylderivat isolieren.

2.2.5 Acetylierung der 3-Hydroxydihydrothienopyrazole mit Acetylchlorid

Da die Umsetzung der 3-Hydroxypyrazole XLVII, XLVIII und XLIX mit Acetylchlorid in Pyridin unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht gelang, arbeiteten wir nach einer von A.SPASSOW ¹⁰⁵⁾ angewandten Methode. Hiernach wurden diese Verbindungen in Benzol bei Anwesenheit von Magnesium mit Acetylchlorid umgesetzt, wobei, wie man aus den IR-Spektren erkennen kann, die O-Acetylderivate entstanden.



Die so erhaltene Acetylverbindung LVI schmilzt bereits bei etwa 19–20°; auch beim Aufbewahren im Kühlschrank geht sie nach etwa einem Tag in ein gelbes Öl über. Die beiden anderen Acetylderivate LVII und LVIII schmelzen höher und sind beständiger. Die Daten und Namen dieser drei Substanzen sind aus der folgenden Übersicht zu ersehen.

Übersicht über die dargestellten Acetylderivate:

Nr.	Name	Schmp.	Ausbeute
LVI	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol	19–20°	62%
LVII	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol	64°	46%
LVIII	3-Acetoxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol	75°	84%

Wie bereits erwähnt, zeigen die IR-Spektren, die in den wesentlichen Banden gut übereinstimmen, daß nur die O-Acetyl-derivate vorliegen. Hierfür sprechen vor allem die ziemlich starke und scharfe Absorption der C=O-Valenzschwingung des Enolacetates bei 1785 bis 1770 cm^{-1} und auch die starke C-O-Valenzschwingungsbande der Acetylgruppe bei 1205 bis 1170 cm^{-1} .

Die im IR-Spektrum von LVIII bei 1710 cm^{-1} auftretende weitere Carbonylbande ist wahrscheinlich für die [3,2-c]-Verknüpfung der beiden heterocyclischen Ringe charakteristisch. Sie fehlt nämlich völlig in den Beispielen mit [3,4-c]-Verknüpfung.

Als Beispiel bilden wir hier das IR-Spektrum der Verbindung LVI ab, während Ausschnitte der beiden anderen Spektren (LVII und LVIII) in der Abbildung 29, Seite 87 enthalten sind. Die Lage der Banden aller O-Acetyl-derivate und ihre Zuordnung geht aus der Tabelle 10 hervor.

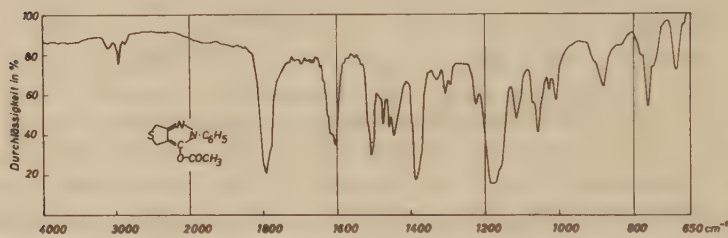


Abb.27: IR-Spektrum des 3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazols (LVI)

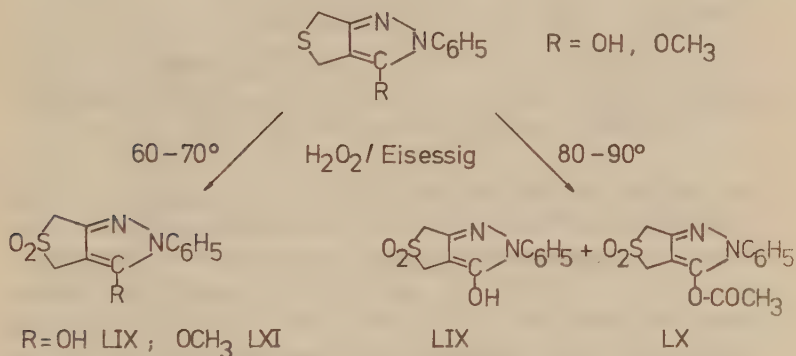
Tabelle 10: Die wichtigsten IR-Banden von LVI, LVII u. LVIII

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
LVI/LVII/LVIII	1785/1780/1770, 1710	C=O
LVI, LVII, LVIII	1600	C=N + C=C
LVI, LVII, LVIII	1505	C=C
LVI/LVII/LVIII	1390/1390/1380	C-H
LVI/LVII/LVIII	1180-1170/1180/1205	C-O

2.2.6 Darstellung einiger Sulfone

Als Abschluß der vorliegenden Arbeit versuchten wir noch, einige von uns dargestellte Dihydrothienopyrazole in die entsprechenden Sulfone überzuführen.

Beim Erwärmen des 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazols (XLVII) mit überschüssigem 30%-igem Wasserstoffperoxyd in Eisessig auf 60 bis 70° erhielten wir in 43%-iger Ausbeute das 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LIX). Die in Wasser schwerlöslichen, fast farblosen Kristalle lassen sich aus Methanol umkristallisieren und schmelzen bei 185°.



Wählten wir beim Behandeln von XLVII mit Wasserstoffperoxyd/ Eisessig eine etwas höhere Reaktionstemperatur (80 bis 90°), so erhielten wir als Nebenprodukt von LIX in geringer Menge die entsprechende O-Acetylverbindung. Dieses 3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LX) bildet farblose in Methanol unlösliche Kristalle, die sich nach dem Auflösen in heißem Dimethylformamid durch Zugabe von Wasser ausfällen und dadurch reinigen lassen. Der Schmelzpunkt liegt bei 220°.

Unter den gleichen Bedingungen wie oben (60 bis 70°), konnten wir auch die 3-Methoxyverbindung LV in das entsprechende

Sulfon überführen. Die farblosen Kristalle des 3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyds (LXI) entstehen in 52%-iger Ausbeute und schmelzen bei 140°.

Unsere Versuche, auch die Sulfone von 3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol (XLIX) und von 3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LII) zu erhalten, blieben erfolglos.

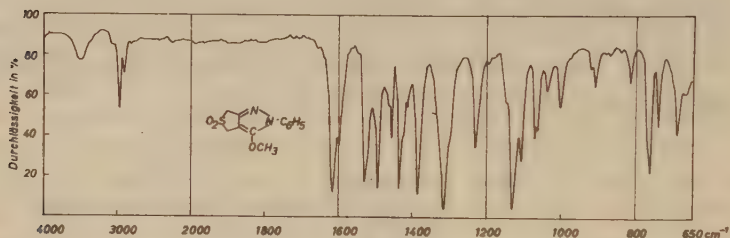


Abb.28: IR-Spektrum von 3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LXI)

Die IR-Spektren der Sulfone LIX, LX und LXI zeigen im wesentlichen gleichen Verlauf wie die am Schwefelatom nicht oxydierten Ausgangssubstanzen XLVII, LVI und LV. Im Bereich von 1340 bis 1310 cm^{-1} und um 1130 cm^{-1} zeigen sie jedoch übereinstimmend die sehr starken, für die $-\text{SO}_2$ -Gruppierung charakteristischen asymmetrischen und symmetrischen Valenzschwingungsbanden. Als Beispiel zeigt die obige Abb.28 das Spektrum von LXI. Die Lage der wichtigsten IR-Banden der von uns dargestellten Sulfone geht aus der folgenden Zuordnungstabelle und auch aus Abb.29, Seite 87 hervor.

Tabelle 11: Die wichtigsten IR-Banden der Sulfone LIX, LX, LXI

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
LIX	3250-2250	O-H, s.a.Seite 76
LX/LXI	3030,2960/2980,2920	C-H
LX	1730 breit	C=O

Fortsetzung von Tabelle 11

Nr. der Verb.	Bande in cm^{-1}	Zuordnung
LIX	1613, 1530, 1498	C=N + C=C
LX	1595, 1495	
LXI	1616, 1598, 1530, 1492	
LIX/LX/LXI	1464/1460/1466	C-H
LIX	1335-1315, 1128	-SO ₂ -
LX	1340, 1132	
LXI	1315, 1130	
LX	1290, 1180	C-O

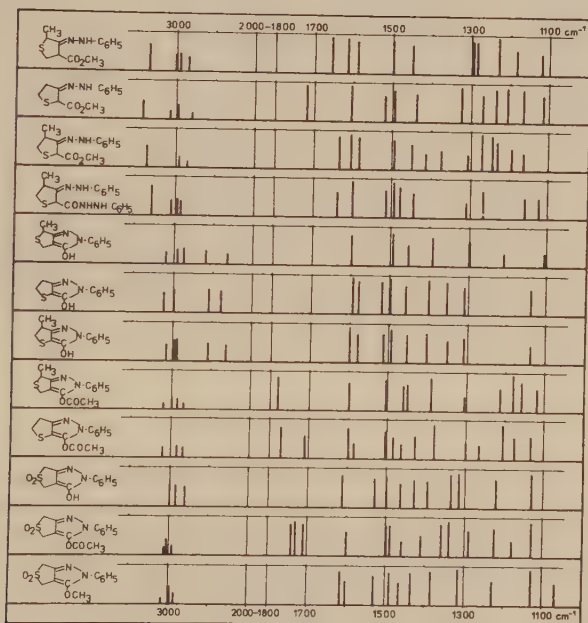


Abb.29: Zusammenfassende Darstellung von Ausschnitten einiger nicht abgebildeter IR-Spektren von Thiophanonphenylhydrazonen und von Dihydrothienopyrazolen

EXPERIMENTELLER TEIL

3. Darstellung der Ausgangsstoffe

4-Cyan-thiophanon-(3) (XXXVIII)

26,6 g (0,5 Mol) Acrylnitril und 53 g (0,5 Mol) frisch destillierter Thioglykolsäuremethylester werden gemischt und im Laufe von 2 Stunden in 150 ml frisch bereitete methanolische Natriummethylatlösung (13,8 g Na, 0,6 Mol) unter Rühren eingetropft. Man rührt bei Raumtemperatur noch 24 Stunden weiter und saugt dann ab. Das gelbe Natriumenolat wird auf der Nutsche mehrmals mit Petroläther gewaschen, dann im Scheidetrichter mit 300 ml Äther überschichtet und unter kräftigem Schütteln mit 2n Schwefelsäure angesäuert. Nach dem Abtrennen der ätherischen Phase wird die wäßrige noch mehrmals mit insgesamt 200 ml Äther ausgeschüttelt. Die vereinten Ätherauszüge wäscht man mit wenig Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und zieht dann das Lösungsmittel ab. Den Rückstand bilden 35 g (55% d.Th.) XXXVIII in ziemlich reiner Form. Die blaßgelbe wachsartige Kristallmasse läßt sich gut aus viel Methylcyclohexan umkristallisieren und wird dann farblos. Schmp. 73°.

3-Amino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (I)

In einem weithalsigen Kolben werden 70 g (0,55 Mol) XXXVIII mit 140 g (1,8 Mol) Ammoniumacetat gut gemischt und unter Rühren auf 120-130° erhitzt. Nach etwa 45 Minuten ist eine dunkelbraune homogene Schmelze entstanden, die noch 15 Minuten auf 140° erhitzt wird. Man gießt noch heiß in eine Porzellanschale und verreibt das erkaltete Reaktionsgemisch dreimal mit je 100 ml Äther, um möglicherweise nicht umgesetzte Ausgangssubstanz zu lösen. Das überschüssige Ammoniumacetat entfernt man aus dem Rückstand durch dreimaliges

Digerieren mit je 200 ml Wasser. Umkristallisiert wird das rohe Aminonitril aus 0,5 l Äthanol unter Zusatz von etwa 10 g Aktivkohle, wobei man 37 g (53% d.Th.) I erhält. Die farblosen Kristalle schmelzen bei 166°.

3-Amino-4-cyan-2-methyl-2,5-dihydrothiophen (II)

Wie auf Seite 88 bei der Darstellung von XXXVIII beschrieben, werden 26,6 g (0,5 Mol) Acrylnitril und 60 g Thio-milchsäuremethylester in 150 ml Natriummethylatlösung (13,8 g Na, 0,6 Mol) miteinander zur Reaktion gebracht. Die Eintropfzeit beträgt 30 Minuten, weitere 30 Minuten wird das tiefgrüne Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt und dann 12 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen. Zum Aufarbeiten säuert man das Natriumenolat mit verdünnter HCl an und schüttelt mit Methylenchlorid aus. Destillation des Rohproduktes ergibt 45 g (64% d.Th.) 4-Cyan-2-methyl-thiophanon-(3) als farbloses Öl vom Sdp._{0,05} 97°.

Dieses Öl wird in einem weithalsigen Kolben auf 140° erhitzt und eine Stunde unter Rühren Ammoniak eingeleitet. Beim Abkühlen bildet sich ein goldgelber Kristallkörper, der noch aus Methylcyclohexan umkristallisiert wird. Man erhält hierbei 40 g (57% d.Th., auf 0,5 Mol Acrylnitril bezogen) der Verbindung II als farblose Kristalle, die bei 97-100° schmelzen.

3-Amino-4-cyan-thiophen (III)

15 g (0,119 Mol) Aminonitril I werden in 1,5 l Methylenchlorid aufgeschlämmt, die Mischung mit Eiswasser gekühlt und unter Rühren während einer Stunde 6,1 ml Brom (19 g, 0,119 Mol) in 100 ml Methylenchlorid zugetropft. Die Suspension verfärbt sich über hellrosa nach braungelb. Nach Beendigung der Bromzugabe wird noch etwa eine halbe Stunde weitergerührt, dann das in quantitativer Ausbeute entstan-

dene Hydrobromid abgesaugt und mit Methylenchlorid, kaltem trockenem Aceton und absolutem Äther gewaschen. Die fast farblose Substanz verarbeitet man am besten gleich weiter. Hierzu wird sie in kleinen Portionen unter kräftigem Rühren in 300 ml eisgekühlte, gesättigte wäßrige Natriumacetatlösung, die mit 200 ml Äther überschichtet ist, eingetragen. Man trennt die Ätherphase ab, schüttelt noch zweimal mit Äther aus, behandelt dann die vereinten Ätherextrakte mit 2n Sodalösung und wäscht anschließend mit Wasser neutral. Nach dem Trocknen über Pottasche entfärbt man die Ätherlösung mit viel Aktivkohle, filtriert und zieht das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab. Den Rückstand bilden 7,9 g (53% der Theorie) 3-Amino-4-cyan-thiophen (III) als blaßgelbes Öl, das beim Anreiben kristallisiert und dann zwischen 45 und 55° schmilzt.

4-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXVI)

31,7 g (0,25 Mol) 4-Cyan-thiophanon-(3) (XXXVIII) werden in 75 ml absolutem Methanol gelöst und unter Kühlung mit Eis-Kochsalz bis zur Sättigung Chlorwasserstoffgas eingeleitet, wobei das Gemisch meist fest wird. Man läßt zwei Tage im Eisschrank stehen, überschichtet mit 100 ml Benzol und tropft langsam etwa 70 ml Wasser unter Rühren hinzu. Dann wird noch 24 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Nach Abtrennen der Benzolphase schüttelt man noch viermal mit Benzol und Äther aus, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Natriumsulfat und erhält nach dem Abziehen des Lösungsmittels etwa 15 g (37% d.Th.) einer farblosen Flüssigkeit, die bei 129°/20 mm siedet. Der Ester erstarrt beim Abkühlen, wird noch aus Petroläther umkristallisiert und schmilzt dann bei 38°.

XXXVI kann auch durch Ringschluß von α,β' -Dimethoxycarbonylmethyläthylsulfid (siehe Seite 92) mit Natriummethylat in Toluol bei 80° dargestellt werden.

4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-(3) (XXXVII)

36 g (0,3 Mol) Thiomilchsäuremethylester werden mit 25,8 g (0,3 Mol) Acrylsäuremethylester gemischt und langsam 15 Tropfen Piperidin zugefügt. Wenn die starke Wärmeentwicklung nachläßt, erhitzt man noch zwei Stunden im siedenden Wasserbad, um ein vollständiges Durchreagieren zu garantieren. Dann zieht man die evtl. noch vorhandenen niedriger siedenden Ausgangsstoffe im Wasserstrahlvakuum ab. Der verbleibende Thioäther geht in einer Stickstoffatmosphäre bei 99° / 0,2 mm in einer Ausbeute von 52,5 g (85% d.Th.) als farb- und geruchloses Öl über.

In einem 1l Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, Rührer und Rückflußkühler mit locker gefülltem Trockenrohr, werden 250 ml absoluter Äther und 65 ml einer 30%-igen Suspension von Natriumamid in Benzol (etwa 0,5 Mol NaNH_2) vorgelegt. Hierzu tropft man die in 100 ml Äther gelösten 52,5 g Thioäther ($0,25 \text{ Mol } \text{CH}_3\text{O}_2\text{CCH}(\text{CH}_3)\text{S}(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{CH}_3$). Wenn etwa $1/5$ der Menge zugegeben ist, wird unterbrochen und im Wasserbad langsam auf $40-50^{\circ}$ erwärmt, um die Reaktion in Gang zu bringen. Zunächst setzt langsame, dann immer heftiger werdende Ammoniakentwicklung ein. Ohne weitere Heizung wird nun der Rest zugegeben und die Geschwindigkeit dabei so geregelt, daß einerseits die freiwerdende Reaktionswärme die Mischung gerade am Sieden erhält, andererseits die Ammoniakentwicklung nicht zu stürmisch wird. Der Kolbeninhalt verfärbt sich dabei gelb. Das Gemisch wird noch 4 Stunden bei $45-50^{\circ}$ weitergerührt und dann über Nacht stehengelassen. Unter Eiskühlung und Umschütteln wird die Reaktionslösung am nächsten Tag tropfenweise mit 35 ml Eisessig versetzt, wobei das entstehende Natriumacetat als breiige Masse ausfällt. Nach 30 Minuten gibt man 100 ml kaltes Wasser zu, trennt die ätherische Schicht ab, sättigt die wäßrige mit Kochsalz und extrahiert sie noch 2 mal mit Äther. Nach Waschen mit wenig H_2O , Trocknen mit Na_2SO_4 und Abziehen des Äthers wird der rote Rückstand unter N_2 zum farblosen Öl vom $\text{Sdp}_{0,2}$ $72-74^{\circ}$ rektifiziert. Ausbeute: 30 g (57% bezogen auf Acrylsäureester).

2-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) (XXXIX)

Zu einer gerührten Lösung von 159 g (1,5 Mol) Thioglykolsäuremethylester und 1,5 ml Piperidin werden innerhalb 45 Minuten 135 g (1,57 Mol) Acrylsäuremethylester und weiteres Piperidin (insgesamt 3 ml) getropft, wobei man, evtl. durch äußere Kühlung, die Reaktionsmischung bei 40-45° hält. Nachdem der Acrylsäuremethylester zugegeben ist, wird noch für einige Minuten auf 50° erwärmt, dann der geringe Niederschlag abfiltriert, das Reaktionsgemisch mit Wasser gewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Anschließend destilliert man, wobei 222 g α,β' -Dimethoxycarbonyl-methyl-äthylsulfid als viskoses Öl bei 138°/10mm übergehen.

Zum Ringschluß wird dieser Thioäther während einer halben Stunde in eine gerührte Suspension von 94,5 g Natrium-methylat in 400 ml absolutem Äther getropft. Die weiße Reaktionsmasse wird 5 Stunden gerührt und noch etwa 100 ml Äther zugegeben, damit die Paste nicht zu zäh wird. Dann gibt man das Reaktionsgemisch zu 111 g Eisessig in 200 ml Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht mit Wasser, trocknet mit Natriumsulfat und destilliert.

Bei 118°/10mm erhält man 136 g (56,5% d.Th. bezogen auf die eingesetzte Menge Thioglykolsäuremethylester) 2-Methoxycarbonyl-thiophanon-(3) als blaßgelbes Öl.

2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-(3) (XL)

150 g (1,415 Mol) Thioglykolsäuremethylester und 141,5 g (1,415 Mol) Methacrylsäuremethylester (beide frisch destilliert) werden zusammengegeben und unter Rühren und Wasserkühlung mit 5 Tropfen Piperidin versetzt. Während nun sehr langsam erwärmt wird, gibt man weitere 35 Tropfen Piperidin zu und läßt dann noch 6 Stunden im siedenden Wasserbad stehen, um die Reaktion zu Ende zu führen. 247 g Thioäther gehen bei der Fraktionierung als farbloses unangenehm riechendes Öl vom Sdp₁₁ 141° über.

Zum Ringschluß werden 108 g (2 Mol) alkoholfreies Natrium-methylat in 650 ml absolutem Benzol suspendiert und unter kräftigem Rühren der Thioäther tropfenweise zugegeben. Dann erhitzt man im Wasserbad 8 Stunden auf 80-90°. Der Kolbeninhalt färbt sich dabei gelb bzw. rot und die Reaktionsmasse nimmt schleimige Konsistenz an. Man läßt über Nacht stehen und gießt dann auf ein Gemisch aus 2l Eiswasser und 56 ml konzentrierter Schwefelsäure, trennt nach dem Schütteln die Benzolschicht ab und äthert noch einige Male aus. Benzol- und Ätherextrakte werden vereinigt, neutral gewaschen und über Nacht mit Natriumsulfat getrocknet. Nun zieht man die Lösungsmittel ab und fraktioniert. XL geht als blaßgelbes übelriechendes Öl bei 75°/0,05mm über. Ausbeute: 164 g (66,5% d.Th. bezogen auf die eingesetzte Menge Thioglykolsäuremethylester).

4. Darstellung der im theoretischen Teil besprochenen Verbindungen

4.1 Thienopyrimidine

4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV)

a) 2 g (15 mMol) Aminonitril I werden mit 7 ml frisch destilliertem Formamid in einem Spitzkölbchen mit Rückflußkühler 4 Stunden auf 190-200° erhitzt. Nach dem Abkühlen saugt man den schwarzen Niederschlag ab, wäscht ihn zuerst mit wenig Methanol, dann mit Petroläther und sublimiert ihn anschließend bei 180°/0,1mm. Ausbeute: 0,72 g (29% d.Th.). Mehrmaliges Umkristallisieren aus Methanol oder Äthanol unter Zusatz von Aktivkohle ergibt IV in Form farbloser Nadeln vom Schmelzpunkt 272° (Zers.).

In unpolaren organischen Lösungsmitteln ist die Verbindung kaum, in verdünnten wäßrigen Mineralsäuren gut löslich.

b) 40 g (0,22 Mol) 3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (VII) werden unter gelindem Erwärmen in 300 ml absolutem Äthanol gelöst. Nach dem Abkühlen auf 0° wird mit 400 ml einer bei 0° gesättigten Lösung von Ammoniak in absol. Äthanol (ca. 3 Mol NH₃) versetzt. Im Eisbad beginnt sich IV bereits nach einigen Minuten in Form fast farbloser Kristalle abzuscheiden. Man läßt bei Raumtemperatur noch 12 bis 15 Stunden stehen und saugt dann den Niederschlag ab.

Ausbeute: 32,3 g (96% d. Th. bezogen auf VII; 82,5% d. Th. bezogen auf I).

Nach einmaligem Umkristallisieren aus Äthanol ist die Substanz bereits analysenrein.

UV-Spektrum in Äthanol, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$: 235(4,13), 270(3,75);
in ca. 25%-iger wäßr. HCl : 253 (3,82).

Analyse: C₆H₇N₃S (153,2)

4,375 mg Substanz 7,537 mg CO₂ 1,667 mg H₂O

2,500 mg Substanz 0,633 ccm N₂ (28°/726 Torr)

3,329 mg Substanz 2,120 ml J₂ (0,02 n)

ber. C 47,04 H 4,60 N 27,43 S 20,93

gef. 47,02 4,26 27,43 20,41

4-Amino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (V)

a) 2 g (14 mMol) Aminonitril II werden mit 6 ml frisch destilliertem Formamid zunächst 2 Stunden auf 120-160° und dann noch 1 Stunde auf maximal 195° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der dunkel gefärbte Kristallbrei abgesaugt, einmal mit etwa 0,5 l Methanol unter Zusatz von Aktivkohle aufgekocht und noch heiß filtriert. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels im Rotationsverdampfer bleibt V in Form fast farbloser Kristalle zurück. Rohausbeute: 1 g (42% d. Th.). 4 mal aus Methanol umkristallisiert schmelzen die farblosen Nadeln bei 197°.

b) Es wird wie bei der Darstellung von IV nach Methode b) verfahren.

Eingesetzte Mengen: 25 g (0,127 Mol) VIII in 150 ml absolutem Äthanol, 200 ml gesättigte, absolut äthanolische Ammoniaklösung (ca. 1,5 Mol NH_3).

Nach einem Tag Stehen werden 12,5 g sehr reines V abgesaugt und nach dem Einengen der Mutterlauge weitere 3,9 g.

Gesamtausbeute: 16,4 g (77% d. Th.).

Die Verbindung V läßt sich neben Methanol auch gut aus Methylcyclohexan umkristallisieren. Schmp. 197° .

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ (167,2)

4,222 mg Substanz 7,770 mg CO_2 2,060 mg H_2O

2,874 mg Substanz 0,663 ccm N_2 ($28^\circ/738$ Torr)

ber. C 50,27 H 5,42 N 25,13

gef. 50,22 5,46 25,41

4-Amino-thieno[3,4-d]pyrimidin (VI)

a) 2 g (16 mMol) Aminonitril III werden mit 7 ml frisch destilliertem Formamid 3 Stunden auf $190-195^\circ$ erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der schwarze Niederschlag abgesaugt, mit Methanol und Petroläther gewaschen und dann bei etwa $200^\circ/0,1\text{mm}$ sublimiert. Ausbeute: 0,66 g (27% d.Th.).

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol oder Äthanol schmelzen die farblosen Nadeln bei $260-270^\circ$ (Zers.). In unpolaren organischen Lösungsmitteln ist VI kaum löslich, gut dagegen in verdünnten wäßrigen Mineralsäuren.

b) 4 g (22 mMol) sauberer Iminoäther IX werden im Eisbad mit 40 ml einer bei 0° gesättigten Lösung von Ammoniak in absolutem Äthanol (ca. 0,3 Mol NH_3) versetzt. Man läßt das Reaktionsgemisch eineinhalb Tage bei Raumtemperatur stehen und saugt dann den dicken Kristallbrei ab. Fp $260-270^\circ$ (Zers.) Ausbeute: 2,4 g (72% d.Th. bez. auf IX; 49% bez. auf III)

c) 0,5 g (3,2 mMol) 4-Amino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (IV) werden in 2,5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und bei 0° unter Rühren zu 2 ml einer Lösung ^{+) von Nitrosylschwefelsäure in konz. Schwefelsäure getropft. Man läßt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gießt dann auf 50 ml Eiswasser und macht mit verdünnter NaOH alkalisch. Der entstandene farblose Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Tonteller getrocknet.}

Ausbeute: 0,45 g (91% d. Th.).

+) 20 ml dieser Lösung werden wie folgt vorbereitet: In einem mit Trockenrohr und Magnetrührer versehenen Kölbchen werden 20 ml konz. H_2SO_4 vorgelegt und langsam, unter Rühren und Kühlen im Eisbad, 2,5 g (36 mMol) feingepulvertes $NaNO_2$ eingetragen, wobei weder die Flüssigkeit sich verfärben noch rote Dämpfe entstehen sollen. 10 Minuten nachdem alles Nitrit zugegeben ist wird die Kühlung entfernt und langsam auf 70° erwärmt, bis sich alles gelöst hat. Dann kühlt man langsam wieder auf 0° ab, wobei meist $NaHSO_4$ auskristallisiert.

UV-Spektrum von VI, $\lambda_{max}[m\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 226(4,32), 255(3,83), 330(3,84); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 251(4,30), 296(4,10), 325(3,61).

Analyse: $C_6H_5N_3S$ (151,2)

4,367 mg Substanz 7,642 mg CO_2 1,347 mg H_2O

2,332 mg Substanz 0,588 ccm N_2 (28°/734 Torr)

ber. C 47,66 H 3,34 N 27,80

gef. 47,76 3,45 27,62

4-Amino-7-methyl-thieno[3,4-d]pyrimidin (X)

Wie oben bei der Darstellung von VI nach Methode c) beschrieben, werden 2 g (12 mMol) Aminopyrimidin V, gelöst in 10 ml konz. H_2SO_4 , mit Nitrosylschwefelsäurelösung, aus 1 g $NaNO_2$

(14 mMol) und 8 ml konz. H_2SO_4 , behandelt.

Ausbeute: 1,6 g (81% d. Th.).

X kann aus Methanol umkristallisiert werden und sublimiert im Ölpumpenvakuum bei $150-180^\circ$. Die farblosen Kristalle schmelzen ab 220° unter Zersetzung. (Die stark verdünnte methanolische Lösung fluoresziert blau.)

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ (165,2)

4,891 mg Substanz 9,118 mg CO_2 1,756 mg H_2O

2,103 mg Substanz 0,488 ccm N_2 ($24^\circ/742$ Torr)

ber. C 50,89 H 4,27 N 25,44

gef. 50,88 4,01 26,04

3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2,5-dihydrothiophen (VII)

In einem mit Gaseinleitungsrohr und Rückflußkühler mit Blubberventil versehenen 2 l Dreihalskolben werden 40 g (0,318 Mol) Aminonitril I mit einem Gemisch aus 0,5 l Ortho-ameisensäuretriäthylester und 0,5 l frisch destilliertem Essigsäureanhydrid auf $140-145^\circ$ erhitzt. Während der ganzen Reaktionszeit leitet man einen schwachen mit konz. H_2SO_4 getrockneten N_2 -Strom durch die Apparatur. Nach 3-stündigem Kochen werden die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. (Ohne Zusatz von Essigsäureanhydrid muß die Reaktionszeit 6 Stunden betragen.) Das zurückbleibende helle Öl beginnt nach einigen Minuten durchzukristallisieren. Man kann zur weiteren Reaktion mit Ammoniak bereits diese rohe Substanz einsetzen.

Die Verbindung läßt sich gut aus absolutem Äthanol umkristallisieren. Der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle beträgt 71° . Ausbeute: 51 g (88% d. Th.).

VII löst sich in organischen Lösungsmitteln gut und ist sehr feuchtigkeitsempfindlich.

60 MHz H-KMR-Spektrum in CDCl_3 , TMS als innerer Standard;
 τ [ppm] (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 2,25 (Sin-

gulett, $-N=CH-$), Zentren bei 5,68 und 8,67 (Quartett bzw. Triplett, $-CH_2-CH_3$), 6,2 (Singulett, $-CH_2-S-CH_2-$) im Verhältnis 1 : 2 : 3 : 4 .

Analyse: $C_8H_{10}N_2OS$ (182,2)

4,799 mg Substanz 9,295 mg CO_2 2,276 mg H_2O

2,435 mg Substanz 0,343 ccm N_2 (26°/732 Torr)

ber. C 52,73 H 5,53 N 15,37

gef. 52,86 5,31 15,49

3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-2-methyl-2,5-dihydrothiophen (VIII)

20 g (0,142 Mol) des Aminonitrils II werden mit 350 ml Orthoameisensäuretriäthylester 46 Stunden unter Rückfluß gekocht, wobei dauernd ein schwacher trockener N_2 -Strom durch die Apparatur geleitet wird. Nach dem Abziehen des entstandenen Äthanol und des restlichen Orthoameisensäureesters im Rotationsverdampfer bleiben 28 g (100%) VIII als gelbliches Öl zurück. 25 g der rohen Substanz werden mit NH_3 weiter umgesetzt, siehe Darstellung von V, Seite 95. 3 g werden bei 103-107°/0,1mm destilliert und ergeben nach Abzug des Vorlaufs 1,6 g (53% d. Th.) einer farb- und geruchlosen Flüssigkeit.

Analyse: $C_9H_{12}N_2OS$ (196,3)

4,301 mg Substanz 8,665 mg CO_2 2,380 mg H_2O

5,821 mg Substanz 0,757 ccm N_2 (24°/744 Torr)

ber. C 55,09 H 6,16 N 14,27

gef. 54,98 6,19 14,63

3-Äthoxymethylenamino-4-cyan-thiophen (IX)

Wie bei der Darstellung von VII und VIII beschrieben, werden

4 g (32 mMol) Aminonitril III mit 40 ml Orthoameisensäure-triäthylester 3 Stunden unter Rückfluß gekocht (N_2 -Strom!). Man erhält IX nach dem Destillieren als farb- und geruchlose Flüssigkeit vom Sdp_{0,5} 117-120°; im Kühlschrank erstarrt sie und ist etwa einen Tag unverfärbt haltbar. Ausbeute: 4 g (69% d. Th.).

60 MHz H-KMR-Spektrum in CCl_4 , TMS als innerer Standard; τ [ppm] (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): Zentren bei 2,17 und 3,3 (zwei Dubletts, $J=3\text{Hz}$, $=CH-S-CH=$), Zentren bei 5,67 und 8,63 (Quartett bzw. Triplett, $-CH_2-CH_3$), 2,18 (Singulett, $-N=CH-$) im Verhältnis 1 : 1 : 2 : 3 : 1.

Analyse: $C_8H_8N_2OS$ (180,2)

5,465 mg Substanz	10,600 mg CO_2	2,208 mg H_2O
5,255 mg Substanz	0,728 ccm N_2	(25°/733 Torr)
ber. C	53,32	H 4,48 N 15,54
gef. C	52,93	H 4,52 N 15,30

Abbau der Verbindung IV mit Raney-Nickel

4-Amino-5,6-dimethyl-pyrimidin (XI)

2 g (13 mMol) Aminodihydrothienopyrimidin IV werden in 0,5 l Methanol aufgelöst und mit ca. 20 g Raney-Nickel 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt und kräftig gerührt. Man saugt noch heiß ab und wäscht das Raney-Nickel mehrmals mit insgesamt 300 ml heißem Methanol. Die vereinten Filtrate werden mit 1-2 g Aktivkohle kurz aufgeköcht. Nach dem Absaugen zieht man das Methanol im Rotationsverdampfer ab. Als Rückstand bleiben 1,1 g (68% d. Th.) der Verbindung XI, farblose Kristalle, die nach Sublimieren bei 130°/0,3mm und mehrmaligem Umkristallisieren im zugeschmolzenen Rohr bei 235° (Zers.) schmelzen (Lit.⁴²⁾ Schmp. 230°).

Analyse: $C_6H_9N_3$ (123,2)

4,127 mg Substanz 8,846 mg CO_2 2,754 mg H_2O
 1,722 mg Substanz 0,537 ccm N_2 (24°/726 Torr)

ber.	C	58,51	H	7,37	N	34,14
gef.		58,50		7,46		34,24

Abbau der Verbindung V mit Raney-Nickel

4-Amino-5-methyl-6-äthyl-pyrimidin (XII)

Analoge Vorschrift wie bei Gewinnung von XI aus IV.

Eingesetzte Mengen: 1 g (5,9 mMol) V, 200 ml Äthanol,
 ca. 20 g Raney-Nickel; Kochzeit 15 Stunden.

Ausbeute nach dem Reinigen mit Aktivkohle 0,5 g (61% d.Th.).
 Die Verbindung XII ist in Benzol, Tetrachlorkohlenstoff,
 Chloroform, Alkohol und Wasser gut löslich und wird aus Ben-
 zol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt der farblosen Kri-
 stallplättchen beträgt 152°.

Analyse: $C_7H_{11}N_3$ (137,2)

4,292 mg Substanz 9,691 mg CO_2 3,034 mg H_2O
 2,852 mg Substanz 0,773 ccm N_2 (24°/741 Torr)

ber.	C	61,28	H	8,08	N	30,63
gef.		61,62		7,91		30,38

4-Imino-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XIII)

In einem mit Trockenrohr und Magnetührer versehenen Kolben
 werden 2 g (10,8 mMol) Iminoäther VII in 20 ml absolutem
 Äthanol gelöst und bei Raumtemperatur rasch mit 10 ml einer
 gesättigten Lösung von Methylamin in absolutem Äthanol (mit
 ca. 2 g = 65 mMol CH_3NH_2) versetzt. Die CH_3NH_2 -Lösung wurde
 nach einer Vorschrift von R.MOZINGO und Mitarb.⁴³⁾ bereitet.

Nach etwa 20 Minuten beginnt XIII in Form farbloser Kristalle auszufallen. Es wird noch 1 Stunde weitergerührt und dann abgesaugt. Man erhält 1,4 g Substanz und nach dem Einengen der Mutterlauge auf 5-10 ml weitere 0,4 g. Gesamtausbeute: 1,8 g (98% d. Th.).

Die Verbindung ist gut aus absolutem Benzol oder absolutem Äthanol umzukristallisieren. Schmp. 156°.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 243(4,02), 295(3,42); in ca. 25%-iger wäbr. HCl: 237(3,84), 273(3,71).

60 MHz H-KMR-Spektrum in deuteriertem DMSO, TMS als innerer Standard, Temp. 48°; $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 2,04 (Singulett, N=CH-N), Zentrum des breiten Signals bei 5,7 (=NH), Zentrum bei 6,1 (Multiplett, -CH₂-S-CH₂-), 6,67 (Singulett, -CH₃) im Verhältnis 1:(1):4:3.

Analyse: C₇H₉N₃S (167,2)

3,988 mg Substanz 7,378 mg CO₂ 1,980 mg H₂O

3,034 mg Substanz 0,680 ccm N₂ (24°/738 Torr)

ber. C 50,27 H 5,42 N 25,13

gef. 50,49 5,55 25,01

4-Imino-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XIV)

Es wird ähnlich wie bei der Darstellung von XIII verfahren. Eingesetzte Mengen: 2 g (11 mmol) IX, 20 ml absolutes Äthanol, 10 ml gesättigte äthanolische Methylaminlösung.

Nach 30 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird noch kurz zum Sieden erhitzt, anschließend der Alkohol bis auf etwa 5 ml abgezogen und der entstandene Kristallbrei abgesaugt.

Ausbeute: 1,8 g (98% d. Th.). Die noch blaßgelb gefärbten Kristalle schmelzen unscharf zwischen 135 und 145°. Nach 4maligem Umkristallisieren aus absolutem Benzol (das erste Mal unter Zusatz von Aktivkohle) und anschließendem Subli-

mieren im Ölpumpenvakuum erhält man die Substanz als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 149° .

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 213(4,21), 255(3,81), 313(3,96); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 228-233(4,09), 253(4,11), 298(3,85), 330(3,39).

60 MHz H-KMR-Spektrum in deuteriertem DMSO, TMS als innerer Standard, Temp. 24° ; $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): Zentren bei 1,6 und 2,53 (zwei Dubletts $J = 3 \text{ Hz}$, $=\text{CH-S-CH=}$), 2,25 (Singulett, $-\text{N=CH-N<}$), flaches Signal um 6,5 ($=\text{NH}$), 6,65 (Singulett, $-\text{CH}_3$) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : (1) : 3.

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ (165,2)

4,034 mg Substanz 7,536 mg CO_2 1,559 mg H_2O

3,002 mg Substanz 0,687 ccm N_2 ($25^{\circ}/732 \text{ Torr}$)

ber. C 50,88 H 4,27 N 25,44

gef. 50,98 4,32 25,25

4-Methylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XV)

a) 1 g (5,8 mMol) der Chlorverbindung XXX wird mit 20 ml einer gesättigten äthanolischen Methylaminlösung versetzt und im Autoklaven 12 Stunden auf 150° erhitzt. Im Rotationsverdampfer engt man die Lösung bis zur Trockene ein und digeriert anschließend mit 25 ml destilliertem Wasser, um das Methylaminhydrochlorid zu lösen. Die farblosen Kristalle von XV werden abgesaugt und auf dem Tonteller getrocknet. Ausbeute: 0,9 g (94% d. Th.).

Einmal aus Benzol umkristallisiert, lagern sich die farblosen Nadeln bei ca. 150° zu Rauten um und schmelzen bei 192° .

b) 4 g (24 mMol) Iminopyrimidin XIII werden in 100 ml Wasser eineinhalb Stunden unter Rückfluß gekocht. Man läßt noch 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen, saugt dann die farb-

losen Nadeln ab und trocknet sie.

Ausbeute: 3,75 g (94% d. Th.). Schmp. 192° (aus Benzol).

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 246(4,14), Schulter bei 275(3,65); in ca. 25%-iger wäsr. HCl: 263(4,17).

60 MHz H-KMR-Spektrum in deuteriertem DMSO, TMS als innerer Standard, $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 1,73 (Singulett, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$), breites Signal bei 2,96 zentriert ($-\text{N}-\text{H}$), Zentrum bei 4 (Multiplett, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$), Zentrum bei 7,15 (Multiplett, $-\text{CH}_3$) im Verhältnis 1 : 1 : 4 : 3 .

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ (167,2)

4,531 mg Substanz	8,331 mg CO_2	2,226 mg H_2O
3,970 mg Substanz	0,888 ccm N_2	(25°/732 Torr)

ber.	C	50,27	H	5,42	N	25,13
gef.		50,28		5,49		25,07

4-Methylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVI)

a) 0,3 g (1,7 mMol) der Chlorverbindung XXXI werden mit 10 ml einer gesättigten äthanolischen Methylaminlösung versetzt und im Autoklaven 16 Stunden auf 120° erhitzt. Die blaßgelb gefärbte Reaktionslösung wird dann im Vakuum zur Trockene eingengt, der Rückstand in 10 ml Wasser gelöst und mit 10 ml 2n Sodalösung versetzt. Nun äthert man aus, wäscht die Ätherphase mit H_2O und trocknet mit MgSO_4 . Nach dem Abziehen des Lösungsmittels erhält man 0,08 g (27% der Theorie) XVI. Umkristallisieren aus Ligroin ergibt farblose Kristalle, die bei 188° schmelzen.

b) 2 g (12 mMol) Iminopyrimidin XIV werden in einem Gemisch aus 40 ml H_2O und 20 ml $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ gelöst und dann 1 1/4 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird zur Trockene eingengt, der Rückstand mit wenig Benzol digeriert und von unlöslichem Hydroxypyrimidin XXII abfiltriert. Nach Abziehen

des Lösungsmittels wird der Rückstand mit wenig CHCl_3 behandelt, die jetzt nur noch sehr geringe Menge unlöslicher Substanz abfiltriert und die Lösung wieder eingeeengt, wobei man 1,6 g (80% d. Th.) kristalline Substanz vom Schmelzpunkt $185-188^\circ$ erhält.

Noch zweimal aus Benzol umkristallisiert, einmal unter Zusatz von etwas Aktivkohle, schmelzen die farblosen Kristalle bei 188° .

c) 0,1 g XV erwärmt man 1 Stunde mit 2 ml Eisessig und 0,135 g 30%-igem H_2O_2 auf $60-70^\circ$. Dann läßt man bei Raumtemperatur 12 Stunden stehen und zieht anschließend im Vakuum ohne zu erwärmen das Lösungsmittel ab. Der zurückbleibende gelbe Kristallbrei wird mit 0,2 l Benzol und einigen Spateln Aktivkohle behandelt. Den Einengrückstand kristallisiert man einmal aus Ligroin um, wobei man farblose Kristalle erhält, die zwischen 184 und 187° schmelzen. Die Ausbeute ist äußerst gering. Die IR-Spektren zeigen die Identität mit den nach a) und b) gewonnenen Substanzen.

UV-Spektrum, $\lambda_{\text{max}}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 226(4,25), 261(3,76), 279(3,64), 291(3,60), 337(3,93); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 232(4,16), Schulter bei 254(4,09), 301(4,07), Schulter bei 335(3,63).

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_7\text{N}_3\text{S}$ (165,2)

4,892 mg Substanz	9,105 mg CO_2	1,979 mg H_2O
2,930 mg Substanz	0,677 ccm N_2	($25^\circ/735$ Torr)

ber.	C 50,88	H 4,27	N 25,44
gef.	50,80	4,53	25,60

4-Dimethylamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XVII)

1 g (5,8 mMol) Chlorverbindung XXX wird mit 4 g 40%-iger wäßriger Dimethylaminlösung (ca. 35 mMol $(\text{CH}_3)_2\text{NH}$) im Autoklaven zunächst 2 Stunden auf 100° erhitzt und dann

noch etwa 12 Stunden bei 50° gehalten. Das Reaktionsgemisch spült man mit Methanol aus dem Autoklaven und engt es dann im Vakuum bis auf einige ml ein. Der entstandene Kristallbrei wird abgesaugt und getrocknet.

Ausbeute: 0,77 g (73% d. Th.).

XVII ist aus Ligroin oder Wasser umzukristallisieren. Aus Wasser erhält man farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 105°.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}$ [m μ] (log ϵ), in Äthanol: 259(4,17), Schulter bei 290(3,77); in ca. 25%-iger wäbr. HCl: 278(4,24).

60 MHz H-KMR-Spektrum in deuteriertem DMSO, TMS als innerer Standard, Temp. 48°; τ [ppm] (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 1,73 (Singulett, -N=CH-N=), 5,5 bis 6,05 (zwei Triplets, -CH₂-S-CH₂-), 6,86 (Singulett, -N(CH₃)₂) im Verhältnis 1 : 2 : 2 : 6 .

Analyse: C₈H₁₁N₃S (181,3)

4,250 mg Substanz 8,272 mg CO₂ 2,332 mg H₂O

2,426 mg Substanz 0,509 ccm N₂ (23°/734 Torr)

ber. C 53,00 H 6,12 N 23,19

gef. 53,12 6,14 23,37

4-Dimethylamino-thieno[3,4-d]pyrimidin (XVIII)

0,6 g (3,5 mMol) Chlorverbindung XXXI werden mit 2 g 40%-iger wäßriger Dimethylaminlösung (ca. 18 mMol (CH₃)₂NH) im Autoklaven zuerst 1 Stunde auf 100° erhitzt und dann noch 13 Stunden bei 70° gehalten. Man spült das Reaktionsgemisch mit Methanol aus dem Autoklaven, gibt etwa 10 ml destilliertes Wasser und wenig Soda zu und schüttelt 3mal mit Äther aus. Die Ätherphase wird mit wenig Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Rotationsverdampfer das Lösungsmittel abgezogen.

Man erhält als Rückstand 0,34 g (53% d. Th.) XVIII in Form blaßgelber Nadeln.

Einmal bei $80^{\circ}/0,05\text{mm}$ sublimiert und noch zweimal aus destilliertem Wasser umkristallisiert ist die Substanz farblos und schmilzt bei $128-129^{\circ}$.

UV-Spektrum, $\lambda_{\text{max}}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 230(,18), 265(3,80), 347(3,96); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 235-237(4,09), Schulter bei etwa 260(4,01), 299(4,02), Schulter bei etwa 330(3,68).

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{S}$ (179,2)

4,222 mg Substanz 8,299 mg CO_2 1,918 mg H_2O

2,632 mg Substanz 0,568 ccm N_2 (23 / 734 Torr)

ber. C 53,61 H 5,06 N 23,45

gef. 53,64 5,08 23,67

4-Acetamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XIX)

In einem mit Trockenrohr, Rückflußkühler und Magnetührer versehenen 50 ml Kölbchen wird 1 g (6,5 mMol) Aminopyrimidin IV mit 20 ml frisch destilliertem Essigsäureanhydrid und einer Spatelspitze trockenem Natriumacetat 1 Stunde unter Rühren zum Rückfluß erhitzt. Zum Aufarbeiten wird unter Kühlen mit soviel Sodalösung versetzt, bis schwach alkalische Reaktion bleibt. Dann schüttelt man 3mal mit Methylenchlorid aus, wäscht mit wenig Wasser, trocknet über Natriumsulfat und zieht dann das Lösungsmittel ab.

Als Rückstand erhält man 1,25 g (98% d. Th.) recht reines XIX. Aus Eisessig umkristallisiert beträgt der Schmelzpunkt der farblosen Kristalle 140° .

Analyse: $\text{C}_8\text{H}_9\text{N}_3\text{OS}$ (195,2)

4,478 mg Substanz 8,060 mg CO_2 1,770 mg H_2O

2,765 mg Substanz 0,560 ccm N_2 (26°/737 Torr)

ber. C 49,21 H 4,65 N 21,53

gef. 49,12 4,42 21,62

4-Acetamino-7-methyl-5,7-dihydrothieno[3,4-d]-
pyrimidin (XX)

Man verfährt wie bei Darstellung von XIX.

Eingesetzte Mengen: 2 g (12 mMol) V, 40 ml Essigsäureanhydrid, 2 Spatel wasserfreies Natriumacetat.

Reaktionszeit knapp 2 Stunden, anschließend 12 Stunden bei Raumtemperatur stehenlassen.

Nach dem Aufarbeiten erhält man 1,9 g (76% d. Th.) eines karamelfarbenen sirupösen Rückstandes. Zum Reinigen wird mit ca. 100 ml Methylcyclohexan unter Zusatz einiger Spatel Kiesels gel aufgekocht, heiß durch eine Glasfritte abgesaugt und im Rotationsverdampfer soweit eingeengt, bis eine kristalline Fällung entsteht. Man kristallisiert noch einmal aus wenig Methylcyclohexan um und erhält dann farblose Nadeln vom Schmp. 131°.

Analyse: $C_9H_{11}N_3OS$ (209,3)

3,940 mg Substanz 7,513 mg CO_2 1,776 mg H_2O

3,547 mg Substanz 0,647 ccm N_2 (23°/737 Torr)

ber. C 51,65 H 5,30 N 20,08

gef. 52,03 5,04 20,40

4-Benzamino-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXI)

In einem mit Trockenrohr, Rückflußkühler und Magnetührer versehenen 100 ml Kölbchen wird 1 g (6,5 mMol) IV in 50 ml über KOH getrocknetem Pyridin suspendiert und mit 1 ml (8,6 mMol) frisch destilliertem Benzoylchlorid versetzt. Nach 4 Stunden Kochen unter Rückfluß und Rühren wird abgekühlt und in 350 ml kaltes Wasser gegossen. Den entstandenen Niederschlag saugt man ab, wäscht ihn mit viel Wasser und anschließend mit wenig Methanol und Petroläther auf der Nutsche trocken. Ausbeute: 0,8 g (47% d. Th.).

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen die farblosen Kristalle bei 184-185°.

Analyse: $C_{13}H_{11}N_3OS$ (257,3)

4,286 mg Substanz 9,524 mg CO_2 1,655 mg H_2O

2,691 mg Substanz 0,389 ccm N_2 (27°/737 Torr)

ber. C 60,68 H 4,31 N 16,33

gef. 60,64 4,32 16,32

4-Hydroxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXIII)

20 g (0,13 Mol) des Aminopyrimidins IV werden in 200 ml konz. HCl gelöst und 7 Stunden unter Rückfluß erhitzt (Ölbadtemperatur 140°). Man läßt bei Raumtemperatur noch bis zum nächsten Tag stehen, verdünnt dann mit destilliertem Wasser auf das doppelte Volumen und gibt fein verriebene Soda zu. Bereits im schwach sauren Medium beginnt sich XXIII abzuscheiden. Jetzt fügt man, um die Fällung zu vervollständigen noch bis zur neutralen Reaktion verdünnte Sodalösung zu. Die Fällung wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und auf dem Tonteller getrocknet (18 g).

Zur weiteren Reinigung löst man in 1,5 l kochendem Methanol und entfärbt mit Aktivkohle. Nach dem Abkühlen fallen zunächst 9,5 g und bei geringfügigem Einengen der Mutterlauge weitere 6,5 g farblose Substanz aus.

Gesamtausbeute: 16 g (79% d. Th.).

XXIII ist im Ölpumpenvakuum sublimierbar, in Säuren und Laugen löslich, ebenfalls in größeren Mengen Alkohol und praktisch unlöslich in unpolaren organischen Lösungsmitteln.

Mehrmals aus Methanol oder Äthanol umkristallisiert schmelzen die farblosen Nadeln bei 269-271°.

UV-Spektrum, λ_{max} [m μ] (log ϵ), in Äthanol: 233(3,96) 269(3,66); in ca. 25%-iger wäbr. HCl: 232(3,95), Schulter bei 260(3,65).

Analyse: $C_6H_6N_2OS$ (154,2)

3,095 mg Substanz 5,326 mg CO_2 1,176 mg H_2O

3,003 mg Substanz 0,478 ccm N_2 ($26^{\circ}/741$ Torr)

8,334 mg Substanz 12,680 mg $BaSO_4$

ber. C 46,73 H 3,93 N 18,17 S 20,79

gef. 46,96 4,25 17,72 20,90

4-Hydroxy-7-methyl-5,7-dihydrothieno [3,4-d]pyrimidin (XXIV)

Zur Darstellung von XXIV verfährt man, wie oben bei XXIII beschrieben.

Eingesetzte Mengen: 1 g (6 mMol) V, 10 ml konz. HCl; 7 Stunden Kochen unter Rückfluß.

Nach dem Reinigen mit Methanol unter Zusatz von Aktivkohle beträgt die Ausbeute 0,6 g (59,5% d. Th.).

Die Substanz ist sublimierbar, und in Säuren und Laugen löslich. Dreimal aus Methanol umkristallisiert schmelzen die farblosen Kristalle bei $220-221^{\circ}$.

Analyse: $C_7H_8N_2OS$ (168,2)

4,230 mg Substanz 7,845 mg CO_2 2,050 mg H_2O

8,066 mg Substanz 11,120 mg $BaSO_4$

ber. C 49,98 H 4,79 S 19,07

gef. 50,62 5,43 18,93

4-Hydroxy-thieno [3,4-d]pyrimidin (XXII)

a) Durch Behandeln von 5 g (33 mMol) Aminopyrimidin VI mit 100 ml konz. HCl, analog wie bei der Darstellung von XXIII, Seite 108 beschrieben, erhält man 3,85 g (76% d. Th.) der Hydroxyverbindung XXII, in Form fast farbloser Kristalle. Nach Sublimieren ($180^{\circ}/0,1$ mm) und Umkristallisieren aus

Methanol, wobei einmal Aktivkohle zugesetzt wird, bildet die Verbindung farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 280° .
(Die Löslichkeit entspricht der von XXIII.)

b) 1 g (6,5 mMol) Amino-dihydrothienopyrimidin IV wird in 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst. Unter Rühren und Kühlen im Wasserbad tropft man im Laufe einer halben Stunde diese Lösung zu Nitrosylschwefelsäure / konz. H_2SO_4 (bereitet aus 0,5 g $\text{NaNO}_2 = 7,3$ mMol und 4 ml konz. H_2SO_4 , wie auf Seite 96 beschrieben).

Das Reaktionsgemisch wird am nächsten Tag auf 60 g Eis gegossen, mit 40 ml Wasser verdünnt und dann auf der Heizplatte im offenen Becherglas etwa 1 Stunde gekocht. Nach dem Abkühlen fällt man durch Neutralisieren mit konz. NaOH bzw. verdünnter Sodalösung XXII als fast farbloses Produkt in einer Ausbeute von 0,7 g (70% d. Th.) aus.

c) 1 g (6,5 mMol) Hydroxy-dihydrothienopyrimidin XXIII wird in 10 ml Eisessig mit 1,47 g 30%-igem Wasserstoffperoxyd (13 mMol H_2O_2) eine Stunde auf 65° erwärmt. Man läßt noch 15 Stunden bei Raumtemperatur stehen und engt dann im Rotationsverdampfer zur Trockene ein. Den Rückstand kocht man kurz mit 0,5 l Methanol unter Zusatz von Aktivkohle auf. Es wird heiß abgesaugt und dann das Lösungsmittel soweit abgezogen, bis die Substanz ausfällt.

Man erhält 0,9 g (91% d. Th.) farblose Nadeln, die bei $276-279^{\circ}$ schmelzen.

d) 0,2 g (1,3 mMol) XXIII werden in 1 ml konz. H_2SO_4 gelöst und wie oben beschrieben mit 0,8 ml Nitrosylschwefelsäure / konz. H_2SO_4 (0,1 g = 1,5 mMol NaNO_2) behandelt. Nach dem Versetzen mit Wasser wird nicht gekocht. Man reinigt durch Sublimieren. Ausbeute etwa 0,1 g (50% d. Th.).

Das IR-Spektrum ist mit denen der nach a), b) und c) gewonnenen Substanzen identisch.

UV-Spektrum, λ_{max} [m μ](log ϵ), in Äthanol: 235(4,30), 262-267(3,62), 306(3,82); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 243(4,18), 275(3,78), 284(3,76), 304-311(3,66).

Analyse: $C_6H_4N_2OS$ (152,2)

4,479 mg Substanz 7,803 mg CO_2 1,117 mg H_2O
 3,577 mg Substanz 0,583 ccm N_2 (24°/734 Torr)

ber.	C	47,35	H	2,65	N	18,41
gef.		47,54		2,79		18,71

Abbau der Verbindungen XXIII und XXII mit Raney-Nickel
 4-Hydroxy-5,6-dimethyl-pyrimidin (XXV)

a) 1 g XXIII wird in 250 ml Äthanol mit ca. 20 g Raney-Nickel 8 Stunden unter Rückfluß und kräftigem Rühren erhitzt. Man saugt das Raney-Nickel noch heiß ab, wäscht es mehrmals mit insgesamt 0,5 l kochend heißem Alkohol, kocht die vereinten Filtrate nach Zusatz von Aktivkohle auf und filtriert wieder. Im Rotationsverdampfer wird das Lösungsmittel völlig abgezogen, wobei 0,35 g (43% d. Th.) schwefelfreie kristalline Substanz zurückbleiben. Man kristallisiert noch einmal aus Methanol um; Schmp. der farblosen Kristalle 204°.

b) Man verfährt mit 1 g XXII ebenso wie unter a) für XXIII beschrieben. Dabei werden 0,4 g (49% d. Th.) Substanz isoliert. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen die farblosen Kristalle ebenfalls bei 204°. Mit der authentischen und der nach a) gewonnenen Substanz tritt keine Schmelzpunktsdepression ein; die IR-Spektren sind identisch.

Analyse: $C_6H_8N_2O$ (124,1)

4,272 mg Substanz 9,083 mg CO_2 2,392 mg H_2O
 3,078 mg Substanz 0,654 ccm N_2 (26°/724 Torr)

ber.	C	58,06	H	6,49	N	22,57
gef.		58,03		6,27		22,46

4-Oxo-3-methyl(3H)-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXVI)

1 g (6,5 mMol) Hydroxypyrimidin XXIII wird in 30 ml absolutem Methanol suspendiert und 150 ml ätherische Diazomethanlösung mit ca. 3 g (70 mMol) Reagenz auf einmal hinzugegeben. Der Reaktionskolben ist mit einem Trockenrohr, das Gas entweichen läßt, verschlossen und bleibt 2 Tage bei Raumtemperatur und vor Licht geschützt im Abzug stehen. Nach dieser Zeit ist alles gelöst, man gießt nun in eine Porzellanschale und läßt die Lösungsmittel im Abzug verdunsten.

Der zurückbleibende Kristallkuchen (Schmp. ca. 130°) wird mit 200 ml absolutem Methanol unter Zusatz von etwa 1 g Aktivkohle kurz zum Sieden erhitzt, die Kohle abgetrennt und das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer bis auf weniger als 10 ml abgezogen, wobei sich 0,75 g (68% d. Th.) XXVI abscheiden. Zur Analyse werden die farblosen Nadeln noch 2mal aus absolutem Methanol umkristallisiert. Schmp. 146°.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}$ [m μ] (log ϵ), in Äthanol: 224(3,76), 273(3,69); in ca. 25%-iger wäBr. HCl: 233(3,89), Schulter bei 270(3,56).

60 MHz H-KMR-Spektrum in CDCl₃, TMS als innerer Standard; τ [ppm] (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 2,03 (Singulett, -N=CH-N<), 5,94 (Singulett, -CH₂-S-CH₂-), 6,52 (Singulett, -CH₃) im Verhältnis 1 : 4 : 3.

Analyse: C₇H₈N₂OS (168,2)

4,705 mg Substanz 8,665 mg CO₂ 1,999 mg H₂O

3,328 mg Substanz 0,490 ccm N₂ (23°/750 Torr)

ber. C 49,98 H 4,79 N 16,66

gef. 50,27 4,75 16,76

4-Oxo-3-methyl(3H)-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXVII)

Man verfährt analog wie bei der Darstellung von XXVI.

Eingesetzte Mengen: 1 g (6,5 mMol) Hydroxypyrimidin XXII, 30 ml absol. Methanol, 150 ml ätherische Diazomethanlösung.

Die Ausbeute beträgt nach dem Reinigen mit Methanol unter Zusatz von Aktivkohle 0,6 g (55% d. Th.).

Die Substanz wird noch einmal sublimiert und dann aus Methylcyclohexan umkristallisiert, was farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 127° liefert.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 237(4,23), Schulter bei 265(3,50), 303-308(3,74); in ca. 25%-iger wäsr. HCl : 245(4,30), 274(3,93), 315(3,74).

60 MHz H-KMR-Spektrum in deuteriertem DMSO, TMS als innerer Standard, Temp. 60°; $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): Zentren bei 1,65 und 2,32 (zwei Dubletts, $J=3\text{Hz}$, $=\text{CH-S-CH=}$), 2,05 (Singulett, $-\text{N}=\text{CH-N}<$), 6,6 (Singulett, $-\text{CH}_3$) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 3 .

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ (166,2)

4,771 mg Substanz 8,872 mg CO_2 1,489 mg H_2O

2,920 mg Substanz 0,429 ccm N_2 (24°/726 Torr)

ber. C 50,58 H 3,64 N 16,86

gef. 50,75 3,49 16,50

4-Methoxy-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXVIII)

In einem mit Rückflußkühler, Trockenrohr und Magnetrührer versehenen 50 ml Kölbchen löst man 1 g 4-Chlorpyrimidin XXX in 5 ml absolutem Methanol. Hierzu gibt man 20 ml methanolische Natriummethylatlösung (0,15 g Na = 6,5 mMol) und erhitzt 4 Stunden unter Rückfluß und Rühren. Bald scheidet sich Kochsalz ab.

Zum Aufarbeiten wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen mit 100 ml destilliertem Wasser versetzt, solange verdünnte Salzsäure zugetropft, bis die Lösung gerade schwach sauer reagiert und dann dreimal mit je 100 ml Benzol ausgeschüttelt. Die Benzolphase wäscht man mit wenig Wasser, trocknet

sie mit Magnesiumsulfat und zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Man erhält 0,9 g (92% d. Th.) farblose Kristalle. Noch einmal aus Ligroin umkristallisiert schmilzt XXVIII bei 71°.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 216(3,87), 253(3,56); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 247(4,01).

60 MHz H-KMR-Spektrum in CDCl_3 , TMS als innerer Standard; $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 1,53 (Singulett, $-\text{N}=\text{CH}=\text{N}-$), Zentrum bei 5,9 (Multiplett, $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$), 6,05 (Singulett, $-\text{O}-\text{CH}_3$) im Verhältnis 1 : 4 : 3.

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{OS}$ (168,2)

4,765 mg Substanz 8,752 mg CO_2 1,986 mg H_2O

3,272 mg Substanz 0,479 ccm N_2 (25°/749 Torr)

ber. C 49,98 H 4,79 N 16,66

gef. 50,13 4,66 16,89

4-Methoxy-thieno[3,4-d]pyrimidin (XXIX)

0,25 g (1,5 mMol) XXXI werden in 2 ml absolutem Methanol gelöst und dann mit 5 ml methanolischer Natriummethylatlösung, die 0,042 g (1,8 mMol) Natrium enthält, umgesetzt. (Versuchsführung wie bei der Darstellung von XXVIII.)

Nach dem Ausschütteln mit Benzol und Äther erhält man 0,15 g (61% d.Th.) blaßgelbe Kristalle.

Die Verbindung ist sublimierbar und kann aus Petroläther oder Ligroin umkristallisiert werden.

Für die Analyse wird einmal aus Ligroin unter Zusatz von wenig Kieselgel umkristallisiert, wobei man farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 93° erhält.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}[\text{m}\mu](\log \epsilon)$, in Äthanol: 227(4,36), 275(3,81), 286(3,74), 319-323(3,70); in ca. 25%-iger wäßr. HCl: 242(4,24), 274(3,84), (281-284(3,81)), 307-311(3,67).

60 MHz H-KMR-Spektrum in CCl_4 , TMS als innerer Standard;
 $\tau[\text{ppm}]$ (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 1,7 (Singulett, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{}$), Zentren bei 2,08 und 2,32 (zwei Dubletts, $\text{J}=3\text{Hz}$, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}=\text{}$), 5,94 (Singulett, $-\text{O}-\text{CH}_3$) im Verhältnis 1 : 1 : 1 : 3 .

Analyse: $\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_2\text{OS}$ (166,2)

4,339 mg Substanz 8,060 mg CO_2 1,320 mg H_2O

2,670 mg Substanz 0,406 ccm N_2 (24°/736 Torr)

ber. C 50,58 H 3,64 N 16,86

gef. 50,70 3,40 16,93

4-Chlor-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXX)

In einem Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Trockenrohr werden 5 g (32 mMol) Hydroxypyrimidin XXIII in 350ml absolutem Benzol suspendiert. Unter Rühren erhitzt man zum Sieden und gibt während des Aufheizens zuerst 2,65 ml (2,6g = 33 mMol) absolutes Pyridin und anschließend 2,55 ml (5,1g = 33 mMol) frisch destilliertes Phosphororychlorid zu.

Während der 6stündigen Reaktionszeit geht XXIII langsam in Lösung und an der Kolbenwand setzt sich eine geringe Menge einer schwarzen sirupösen Masse ab. (Bei Arbeiten in Toluol bei ca. 120° konnte Rotfärbung des Reaktionsgemisches beobachtet werden; etwa gleiche Ausbeute.)

Nach dem Abkühlen wird die Lösung mit ungefähr dem gleichen Volumen Äther versetzt, dreimal mit eiskalter 2n Sodalösung ausgeschüttelt, mit wenig Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen der Lösungsmittel erhält man einen Kristallkuchen, der mit wenig, höher schmelzendem Material (Ausgangssubstanz bzw. deren Hydrochlorid) verunreinigt ist. Zur Abtrennung behandelt man mit etwa 200 ml absolutem Äther und saugt die unlösliche Verunreinigung ab. Das Filtrat wird noch mit Aktivkohle kräftig durchgeschüttelt, abgesaugt und im Rotationsverdampfer zur

Trockene eingeengt. Es bleiben 3,1 g (55% d.Th.) fast analysenreine farblose Nadeln zurück.

Die Verbindung ist bei etwa 50°/0,1mm sublimierbar. Für die Analyse wird noch einmal aus Ligroin umkristallisiert.

Schmp. 73°.

UV-Spektrum, $\lambda_{\max}$ [m μ] (log ϵ), in n-Heptan: 247(3,43).

60 MHz H-KMR-Spektrum in CCl₄, TMS als innerer Standard; τ [ppm] (Multiplizität und Zuordnung in Klammern): 1,32 (Singulett, -N=CH-N=), 5,6 bis 6,1 (A₂B₂-Multiplett, -CH₂-S-CH₂-) im Verhältnis 1 : 4 .

Analyse: C₆H₅N₂SCl (172,6)

4,470 mg Substanz 6,894 mg CO₂ 1,136 mg H₂O

2,809 mg Substanz 0,425 ccm N₂ (25°/725 Torr)

ber. C 41,75 H 2,92 N 16,23

gef. 42,09 2,84 16,53

4-Chlor-thieno [3,4-d]pyrimidin (XXXI)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XXX.

Eingesetzte Mengen: 1 g (6,5 mMol) XXII, 150 ml absol. Toluol, 0,53 ml (0,52 g = 6,5 mMol) absolutes Pyridin, 0,51 ml (1,02 g = 6,6 mMol) Phosphoroxychlorid.

Die Reaktionszeit beträgt ebenfalls 6 Stunden. Nach etwa 1 Stunde wird die Lösung blau und verfärbt sich bald nach grün.

Zum Aufarbeiten des Reaktionsgemisches muß möglichst rasch vorgegangen und mit Eis gekühlt werden. Getrocknet wird mit Magnesiumsulfat und Pottasche und anschließend behandelt man am besten noch mit wenig Aktivkohle. Beim Einengen sollte vor allem gegen Ende die Temperatur 30° nicht übersteigen.

Es bleiben 0,45 g gelbe Kristalle zurück, die jedoch noch mit höher schmelzendem Material verunreinigt sind. Man trennt durch Behandeln mit 15 ml absolutem Äther ab, schüttelt wie-

der mit Aktivkohle und filtriert. Nach dem Abziehen des Äthers bleiben 0,27 g (24% d.Th.) blaßgelbe Nadeln vom Schmp. 73-77° zurück. Der höchste beobachtete Schmp. betrug 79°. Die Substanz läßt sich bei ca. 45° im Ölpumpenvakuum sublimieren oder auch aus Petroläther umkristallisieren. Bei beiden Methoden wurde mehrmals spontane Zersetzung beobachtet. Auch im Exsikkator war XXXI niemals bis zum nächsten Tag unzersetzt geblieben. Als Zersetzungsprodukt fanden wir das Hydrochlorid von XXII.

Analyse: $C_6H_3N_2SCl$ (170,6)

4,153 mg Substanz 6,520 mg CO_2 0,818 mg H_2O

ber. C 42,24 H 1,78

gef. 42,84 2,20

4-Hydroxy-thieno[3,4-d]pyrimidin-hydrochlorid (XXXII)

a) 0,5 g XXII werden in 30 ml konzentrierter Salzsäure unter schwachem Erwärmen gelöst. Dann läßt man noch 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen und zieht anschließend die Flüssigkeit im Rotationsverdampfer (Wasserbad 30-40°) ab.

Zurück bleiben 0,62 g (quantitativ) Hydrochlorid XXXII, als farblose Kristalle, die aus absolutem Methanol umkristallisiert unscharf ab 245° schmelzen.

Die wäßrige Lösung reagiert sauer und bei Neutralisation mit NaOH fällt XXII aus.

b) XXXII entsteht auch bei der Zersetzung von XXXI.

Analyse: $C_6H_5N_2OSCl$ (188,6)

4,819 mg Substanz 6,789 mg CO_2 1,330 mg H_2O

2,595 mg Substanz 0,347 ccm N_2 (27°/735 Torr)

ber. C 38,21 H 2,67 N 14,85

gef. 38,45 3,08 14,72

4-Mercapto-5,7-dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXIV)

a) In einem mit Rückflußkühler, Trockenrohr und Magnetrührer versehenen 25 ml Kölbchen wird 1 g (5,8 mMol) des Chlorpyrimidins XXX in 8 ml absolutem Äthanol gelöst und 0,5 g (6,6 mMol) fein pulverisierter Thioharnstoff zugegeben.

Man erhitzt die Lösung etwa eine Minute zum Sieden, wobei sich ein gelber Niederschlag bildet, der am nächsten Tag abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wird. Dieses Zwischenprodukt XXXIII (etwas über 1 g, Schmp. 290°) untersuchten wir nicht näher.

Die Gesamtmenge XXXIII löst man in 10 ml 1n Natronlauge und erhitzt die gelbrote Lösung eineinhalb Stunden auf dem siedenden Wasserbad. Anschließend wird mit Wasser auf das doppelte Volumen verdünnt und mit 50%-iger Essigsäure angesäuert, wobei eine gelbe Fällung entsteht, die man absaugt, mit wenig Wasser wäscht und im Vakuum-Exsikkator trocknet.

Ausbeute: 0,6 g (60,8% d.Th.).

Aus Methanol, unter Zusatz von Aktivkohle, erhält man quadratische gelbe Plättchen, die sich bei etwa 220° umlagern und ab 250° unscharf unter Zersetzung schmelzen.

b) 1 g (5,5 mMol) des Iminoäthers VII wird in 35 ml einer gesättigten Lösung von Natriumhydrogensulfid in absolutem Äthanol ⁷²⁾ (52 mMol NaSH) gelöst. Nach einigen Minuten bildet sich eine voluminöse kanariengelbe Fällung, die beim Erwärmen wieder verschwindet. Man erhitzt noch 2 Stunden unter Rückfluß und zieht dann das Äthanol im Vakuum ab.

Der gelbe Rückstand wird in 40 ml siedend heißem Wasser gelöst und kurz mit Aktivkohle aufgeköcht. Nach dem Abtrennen der Aktivkohle wird die noch heiße Lösung mit 50%-iger Essigsäure angesäuert, die entstandene gelbe Fällung abgesaugt, mit Äthanol gewaschen und getrocknet.

Ausbeute: 0,49 g (53% der Theorie).

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol verhält sich das Produkt beim Erhitzen auf dem Heizblock ebenso wie die unter a) beschriebene Substanz.

Die IR-Spektren der beiden Proben sind ebenfalls identisch.

Analyse: $C_6H_6N_2S_2$ (170,3)

4,089 mg Substanz	6,397 mg CO_2	1,361 mg H_2O
2,675 mg Substanz	0,406 ccm N_2	(25°/741 Torr)
ber. C 42,32	H 3,56	N 16,45
gef. 42,69	3,72	16,62

5,7-Dihydrothieno[3,4-d]pyrimidin (XXXV)

1 g (5,8 mmol) Chlorpyrimidin XXX wird in einem Autoklaven in 10 ml Methanol gelöst und nacheinander 1 g Magnesiumoxyd, 0,5 g 10%-iger Pd-Aktivkohle-Katalysator und 20 ml destilliertes Wasser zugegeben. Man preßt Wasserstoff ein, bis der Druck 130 at beträgt und schüttelt dann 15 Stunden bei 70°. Zum Aufarbeiten saugt man zunächst vom Katalysator/MgO-Gemisch ab und wäscht es mehrmals mit siedend heißem Methanol (zusammen etwa 100 ml). Die vereinten Filtrate engt man im Rotationsverdampfer unter Vakuum auf 5-10 ml ein und äthert dann aus. Die organische Phase wird mit wenig Wasser gewaschen, mehrere Stunden mit Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel abgezogen.

Den zurückbleibenden Kristallkuchen kristallisiert man noch einmal aus Petroläther unter Zusatz von Aktivkohle um, wobei man 0,56 g (70% d. Th.) XXXV als farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 71° erhält.

UV-Spektrum, λ_{max} [m μ](log ϵ), in n-Heptan: 244(3,54), Schulter bei 270(3,28); in Äthanol: 247(3,55), Schulter bei 275(3,07).

Analyse: $C_6H_6N_2S$ (138,2)

4,542 mg Substanz	8,690 mg CO_2	1,798 mg H_2O
2,301 mg Substanz	0,422 ccm N_2	(25°/726 Torr)
ber. C 52,15	H 4,37	N 20,28
gef. 52,21	4,43	20,07

4.2 Thienopyrazole

4-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLI)

In einem 250 ml Kolben mit Rückflußkühler und Trockenrohr werden 10 g (0,06 Mol) Thiophanon XXXVI in 100 ml absolutem Methanol gelöst. Man gibt 10,5 g (0,09 Mol) frisch destilliertes Phenylhydrazin und 5 Tropfen Eisessig dazu und kocht eine halbe Stunde unter Rückfluß. Über Nacht bildet sich im Kühlschrank ein dicker Kristallbrei, der abgesaugt und mit Petroläther gewaschen wird.

Ausbeute: 12,3 g (79% d.Th.).

Nach dreimaligem Umkristallisieren aus Methanol schmelzen die fast farblosen Nadeln bei 127°.

Analyse: $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3)

4,952 mg Substanz 10,470 mg CO_2 2,487 mg H_2O

ber. C 57,58 H 5,64

gef. 57,70 5,62

4-Methoxycarbonyl-2-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLI.

Eingesetzte Mengen: 15 g (0,086 Mol) Thiophanon XXXVII, 60 ml absolutes Äthanol, 15 g (0,14 Mol) Phenylhydrazin und 5 Tropfen Eisessig. Die Kochzeit beträgt 4 Stunden.

Ausbeute: 24 g (95% d.Th.).

Aus Äthanol erhält man farblose Nadeln vom Schmp. 115°.

Analyse: $C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (264,3)

4,547 mg Substanz 9,873 mg CO_2 2,423 mg H_2O

2,907 mg Substanz 0,284 ccm N_2 (28°/730 Torr)

ber. C 59,07 H 6,11 N 10,60

gef. 59,26 5,96 10,64

4-Cyan-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLI.

Eingesetzte Mengen: 5 g (39,3 mMol) Thiophanon XXXVIII,
10 ml absolutes Methanol, 4,28 g (39,6 mMol) Phenylhydrazin ,
1 Tropfen Eisessig. Die Kochzeit beträgt 1 Stunde.

Ausbeute: 8 g (93% d.Th.).

Dreimal aus absolutem Methanol umkristallisiert, schmelzen
die farblosen Nadeln bei 120°.

Analyse: $C_{11}H_{11}N_3S$ (217,3)

4,546 mg Substanz 10,113 mg CO_2 2,006 mg H_2O

2,881 mg Substanz 0,493 ccm N_2 (24°/741 Torr)

ber. C 60,80 H 5,10 N 19,34

gef. 60,71 4,94 19,18

2-Methoxycarbonyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLIV)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLI.

Eingesetzte Mengen: 25 g (0,156 Mol) Thiophanon XXXIX,
50 ml absolutes Methanol, 16,9 g (0,156 Mol) Phenylhydrazin,
5 Tropfen Eisessig. Es wird nur einige Minuten zum Sieden
erhitzt.

Ausbeute: 35 g (90% d. Th.).

Umzukristallisieren ist die Substanz aus Methanol.

Schmp. der blaßgelben Kristalle 131°.

Analyse: $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3)

4,876 mg Substanz 10,337 mg CO_2 2,399 mg H_2O

ber. C 57,58 H 5,64

gef. 57,86 5,50

2-Methoxycarbonyl-4-methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon (XLV)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLI, Seite 120.

Eingesetzte Mengen: 53 g (0,3 Mol) Thiophanon XL, 70 ml absolutes Methanol, 33 g (0,3 Mol) Phenylhydrazin, 5 Tropfen Eisessig. Die Kochzeit beträgt 2 Stunden.

Nach der Reaktion wird das Methanol bis auf etwa 20 ml abgezogen. Im Kühlschrank bildet sich dann nach mehreren Tagen eine Fällung.

Ausbeute: 10 g (12% d.Th.).

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol haben die farblosen Nadeln einen Schmelzpunkt von 135°.

Analyse: $C_{13}H_{16}N_2O_2S$ (264,3)

4,095 mg Substanz 8,891 mg CO_2 2,292 mg H_2O

3,173 mg Substanz 0,302 ccm N_2 (25°/733 Torr)

ber.	C	59,07	H	6,11	N	10,60
------	---	-------	---	------	---	-------

gef.		59,25		6,26		10,51
------	--	-------	--	------	--	-------

Phenylhydrazid (XLVI) der 4-Methyl-thiophanon-3-phenylhydrazon-carbonsäure-(2)

Man kocht ein Gemisch aus 10 g (56,6 mMol) Thiophanon XL, 9,3 g (86,5 mMol) Phenylhydrazin und 1 oder 2 Tropfen Eisessig in 20 ml absolutem Methanol 5 Stunden unter Rückfluß. Dann zieht man das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab und bringt den Rückstand durch Anreiben mit wenig Methanol zur Kristallisation. Der Kristallbrei wird abgesaugt und mit in Aceton/Trockeneis gekühltem Methanol farblos gewaschen.

Ausbeute: 2,8 g (19% d.Th., bezogen auf Phenylhydrazin).

Man kristallisiert dreimal aus Methanol um. Die sechsseitigen farblosen Plättchen schmelzen dann bei 165-166° unter Zersetzung.

Analyse: $C_{18}H_{20}N_4OS$ (340,4)

4,493 mg Substanz 10,478 mg CO_2 2,346 mg H_2O

2,880 mg Substanz 0,432 ccm N_2 (26°/733 Torr)

ber. C 63,50 H 5,92 N 16,46

gef. 63,64 5,84 16,53

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (XLVII)

10 g (0,04 Mol) Thiophanon-phenylhydrazon XLI werden in einem mit Trockenrohr zu verschließendem Kolben mit 50 g 10%-iger methanolischer KOH übergossen und zum Lösen kurz auf dem Wasserbad erwärmt. Man läßt die Mischung bei Raumtemperatur bis zum nächsten Tag stehen und zieht dann im Rotationsverdampfer das Methanol ab, wobei das Kaliumsalz von XLVII als gelbliche amorphe Masse übrigbleibt. Diese wird in 0,75 l Wasser aufgelöst und dann langsam unter Rühren soviel verdünnte Salzsäure zugetropft, bis die Fällung von XLVII vollständig ist. Man saugt ab, wäscht mit Wasser, preßt dann auf einen Tonteller und läßt die Substanz an der Luft oder im Vakuumexsikkator über P_2O_5 trocknen.

Ausbeute: 8,1 g (93% d.Th.).

Nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Methanol (einmal unter Zusatz von Aktivkohle) erhält man fast farblose Plättchen, die bei 222-224° schmelzen.

UV-Spektrum in Methanol: $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 250[m\mu](4,45)$

Analyse: $C_{11}H_{10}N_2OS$ (218,3)

4,613 mg Substanz 10,342 mg CO_2 1,927 mg H_2O

3,125 mg Substanz 0,370 ccm N_2 (26°/727 Torr)

ber. C 60,52 H 4,62 N 12,83

gef. 60,79 4,64 12,93

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno-
[3,4-c]pyrazol (XLVIII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLVII.

Eingesetzte Mengen: 6 g (23 mMol) XLII und 60 g 10%-ige
methanolische KOH.

Ausbeute: 4 g (76% d. Th.).

Nach dem Umkristallisieren aus wenig Methanol stellt XLVIII
farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 186° dar.

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3)

4,996 mg Substanz 11,272 mg CO_2 2,430 mg H_2O

3,378 mg Substanz 0,373 ccm N_2 (26°/730 Torr)

ber. C 62,04 H 5,21 N 12,06

gef. 61,57 5,38 12,11

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol (XLIX)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLVII.

Eingesetzte Mengen: 30 g (0,12 Mol) XLIV und 150 g 10%-ige
methanolische KOH.

Ausbeute: 24,8 g (95% d.Th.) noch blaßgelb gefärbte Substanz.

Die Verbindung XLIX kann aus Methanol umkristallisiert wer-
den. Für die Analyse erhält man aus absolutem Benzol unter
Zusatz von Aktivkohle farblose Kristalle vom Schmp. 164°.

Analyse: $C_{11}H_{10}N_2OS$ (218,3)

4,137 mg Substanz 9,147 mg CO_2 1,706 mg H_2O

2,996 mg Substanz 0,343 ccm N_2 (25°/741 Torr)

ber. C 60,52 H 4,62 N 12,83

gef. 60,34 4,61 12,79

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-6-methyl-5,6-dihydrothieno-
[3,2-c]pyrazol (I)

Man verfährt wie bei der Darstellung von XLVII, Seite 123.

Eingesetzte Mengen: 5 g (0,01 Mol) XLV und 50 g 10%-ige methanolische KOH.

Ausbeute: 3,5 g (79% d.Th.).

Die Substanz wird dreimal aus Acetessigester umkristallisiert; der Schmelzpunkt der farblosen Nadeln beträgt dann 142°.

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2OS$ (232,3)

4,024 mg Substanz 9,220 mg CO_2 1,903 mg H_2O

3,495 mg Substanz 0,384 ccm N_2 (25°/733 Torr)

ber. C 62,04 H 5,21 N 12,06

gef. 62,53 5,29 12,14

3-Amino-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LII)

In einem 250 ml Kolben (versehen mit weitem Gaseinleitungsrohr, das fast bis auf den Boden reicht und Gasableitungsrohr, das über eine mit konz. H_2SO_4 gefüllte Waschflasche in ein Becherglas mit Wasser führt) löst man 5 g (23 mMol) Phenylhydrazon XLIII in 80 ml absolutem Methanol. Unter Kühlung in einem Eisbad wird dann eine Stunde lang trockenes HCl-Gas eingeleitet.

Bald beginnt das Hydrochlorid LI des Aminopyrazols LII sich abzuschcheiden. Um die Fällung zu vervollständigen, wird im Vakuum noch etwas eingeengt. Den Kristallbrei saugt man ab, wäscht ihn mit Petroläther und trocknet kurz im Vakuumexsikator. Die farblosen Kristalle schmelzen unscharf zwischen 175 und 185°.

Nun wird die Gesamtmenge des Hydrochlorids LI in 0,5 l Wasser/Methanol (4:1) gelöst, mit verdünnter NaOH alkalisch gemacht und 5mal mit Methylenchlorid ausgeschüttelt.

Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet mit MgSO_4 und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird einmal aus wenig Methanol umkristallisiert, wobei man 3,9 g (78% d.Th. bezogen auf XLIII) Aminopyrazol LII erhält.

Für die Analyse kristallisiert man noch einmal aus Methylencchlorid und einmal aus Methanol um. Der Schmelzpunkt der blaßgelben Kristalle liegt bei 168° .

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ (217,3)

4,329 mg Substanz 9,632 mg CO_2 2,061 mg H_2O

3,448 mg Substanz 0,598 ccm N_2 ($26^\circ/735$ Torr)

ber. C 60,80 H 5,10 N 19,34

gef. 60,72 5,33 19,22

Abbau der Verbindung XLVII mit Raney-Nickel 5-Hydroxy-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIII)

Aus 2 g Hydroxypyrazol XLVII erhält man nach 7stündigem Behandeln mit etwa 25 g Raney-Nickel in 200 ml Äthanol, wobei ebenso verfahren wird wie bei der Entschwefelung von XXIII und XXII (Seite 111), 1,6 g (92% d.Th.) eines schwefelfreien, zähen farblosen Öls, das beim Verreiben mit Äther ein weißes Pulver bildet.

Auch nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Äthanol/Wasser (2:1) liegt der Schmelzpunkt von $106-108^\circ$ etwa 12° unter dem Literaturwert, der $117-120^\circ$ beträgt (Lit.¹⁰²).

Das IR-Spektrum von LIII ist jedoch mit dem der authentischen Substanz identisch.

Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ (188,2)

4,440 mg Substanz 11,379 mg CO_2 2,441 mg H_2O

3,261 mg Substanz 0,437 ccm N_2 ($23^\circ/734$ Torr)

ber. C 70,19 H 6,42 N 14,88

gef. 69,94 6,15 14,91

Abbau der Verbindung LII mit Raney-Nickel
5-Amino-1-phenyl-3,4-dimethyl-pyrazol (LIV)

Ansatz: 1 g Aminopyrazol LII, 200 ml Äthanol und ca. 20 g Raney-Nickel; 15 Stunden Kochen unter Rückfluß und Rühren. Nach zweimaligem Reinigen mit Methanol unter Zusatz von Aktivkohle erhält man 0,5 g (58% d.Th.) schwefelfreie farblose Kristalle, die dreimal aus Wasser umkristallisiert, bei 104° schmelzen (Lit.¹⁰³⁾ 102°).

Analyse: $C_{11}H_{13}N_3$ (187,2)

3,972 mg Substanz 10,270 mg CO_2 2,451 mg H_2O

2,749 mg Substanz 0,569 ccm N_2 (22°/744 Torr)

ber. C 70,55 H 7,00 N 22,44

gef. 70,56 6,90 22,62

3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno[3,4-c]pyrazol (LV)

1,1 g (5 mMol) Hydroxypyrazol XLVII werden in einer braunen Flasche in 25 ml Äther und 5 ml Methanol aufgeschlämmt. Nach der Zugabe von 25 ml ätherischer Diazomethanlösung (mit ca. 7 mMol CH_2N_2) tritt unter vollständiger Auflösung und starker Stickstoffentwicklung Reaktion ein.

Am nächsten Tag läßt man die Lösungsmittel in einer Porzellanschale verdunsten. LV bleibt als farbloser grobkristalliner Rückstand und wird aus Äthanol umkristallisiert. Ausbeute: 1 g (90% d.Th.).

Dreimal aus Äthanol umkristallisiert schmelzen die farblosen Nadeln bei 80°. (UV in CH_3OH , $\lambda_{max}(\log \epsilon) = 249[m\mu](4,21)$)

Analyse: $C_{12}H_{10}N_2OS$ (232,3)

4,263 mg Substanz 9,656 mg CO_2 2,045 mg H_2O

2,868 mg Substanz 0,309 ccm N_2 (25°/732 Torr)

ber. C 62,04 H 5,21 N 12,06

gef. 62,21 5,40 11,89

3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno [3,4-c] pyrazol (LVI)

In einem mit Rührer und Rückflußkühler versehenen Dreihalskolben werden 3 g (13 mMol) Hydroxypyrazol XLVII in 250 ml absolutem Benzol suspendiert und 0,6 g Magnesiumspäne, die vorher mit einer Spur Jod erwärmt wurden, zugegeben. Anschließend tropft man 0,95 ml (13 mMol) frisch destilliertes Acetylchlorid zu. Dann wird auf dem Wasserbad 2 Stunden unter Rühren und Rückfluß gekocht.

Nach dem Abkühlen dekantiert man das Reaktionsgemisch von den Magnesiumspänen ab, versetzt es noch mit Methylenchlorid und schüttelt dreimal mit verdünnter Natronlauge aus, um eventuell nicht umgesetzte Ausgangssubstanz XLVII als wasserlösliches Natriumsalz zu entfernen. Man wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie mit Natriumsulfat und zieht die Lösungsmittel im Rotationsverdampfer ab.

Die zurück bleibende braune Schmiere kann man durch kurzes Aufkochen in Methylocyclohexan unter Zusatz von etwas Kieselgel reinigen. Nach dem Abtrennen des Kieselgels wird wieder zur Trockene eingengt und der farblose Rückstand in Methanol aufgenommen. Beim Abkühlen der Lösung in Aceton/Trockeneis kristallisiert LVI aus. Zum Absaugen muß die Nutsche gekühlt werden.

Ausbeute: 2,1 g (62% d.Th.).

Noch mehrmals aus Methanol umkristallisiert, schmelzen die farblosen Kristalle bei 19-20°.

Auch beim Aufbewahren im Kühlschrank verändert sich die Substanz schon nach etwa einem Tag unter Bildung einer gelben Schmiere.

Analyse: $C_{13}H_{12}N_2O_2S$ (260,3)

5,024 mg Substanz 10,924 mg CO_2 2,080 mg H_2O
3,367 mg Substanz 0,324 ccm N_2 (26°/730 Torr)

ber.	C	59,98	H	4,64	N	10,77
gef.		59,34		4,63		10,55

3-Acetoxy-2-phenyl-2H-6-methyl-4,6-dihydrothieno-
[3,4-c] pyrazol (LVII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von LVI.

Eingesetzte Mengen: 2 g (8,6 mMol) XLVIII, 200 ml absolutes Benzol, 0,5 g "aktivierte" Mg-Späne und 0,62 ml (8,7 mMol) Acetylchlorid; 1 Stunde Kochen unter Rückfluß.

Nach dem Aufarbeiten erhält man 1,1 g (46% d. Th.) LVII als fast farbloses Öl, das beim Anreiben mit Methanol fest wird. Aus Methanol dreimal umkristallisiert, schmelzen die farblosen Würfel bei 64°.

Analyse: $C_{14}H_{14}N_2O_2S$ (274,3)

4,466 mg Substanz 10,088 mg CO_2 2,067 mg H_2O

4,516 mg Substanz 0,417 ccm N_2 (25°/733 Torr)

ber. C 61,29 H 5,14 N 10,21

gef. 61,65 5,17 10,20

3-Acetoxy-2-phenyl-2H-5,6-dihydrothieno[3,2-c]pyrazol (LVIII)

Man verfährt wie bei der Darstellung von LVI.

Eingesetzte Mengen: 1,4 g (6 mMol) XLIX, 200 ml absolutes Benzol, 0,4 g "aktivierte" Mg-Späne und 0,64 ml (9 mMol) Acetylchlorid; 1 Stunde Kochen unter Rückfluß.

Man erhält eine grünliche Schmiere, die in Methanol aufgenommen beim Abkühlen in Aceton/Trockeneis 1,5 g (84% d.Th.) fast farblose Kristalle ergibt.

Für die Analyse wird noch 2mal aus Methanol umkristallisiert. Der Schmelzpunkt beträgt 75°.

Analyse: $C_{13}H_{12}N_2O_2S$ (260,3)

4,569 mg Substanz 10,105 mg CO_2 1,775 mg H_2O

3,699 mg Substanz 0,384 ccm N_2 (28°/742 Torr)

ber. C 59,98 H 4,64 N 10,77

gef. 60,36 4,34 10,72

3-Hydroxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno-
[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LIX)

1 g (4,5 mMol) XLVII wird mit 1,3 g 30%-igem Wasserstoffperoxyd (11,5 mMol H_2O_2) und 10 ml Eisessig versetzt und drei Stunden auf 60-70° erwärmt. Man läßt noch 15 Stunden stehen und engt dann bei Raumtemperatur im Vakuum bis zur Trockene ein. Der schmierige gelbe Rückstand wird durch Behandeln mit Methanol und Aktivkohle gereinigt. Nach dem Abziehen des Alkohols im Rotationsverdampfer erhält man 0,5 g (43% d.Th.) kristalline Substanz, die in Wasser wenig löslich ist. Dreimal aus Methanol umkristallisiert schmelzen die blaß-gelben Kristalle bei 185°.

Analyse: $C_{11}H_{10}N_2O_3S$ (250,3)

3,197 mg Substanz 6,211 mg CO_2 1,211 mg H_2O
2,836 mg Substanz 0,295 ccm N_2 (25°/736 Torr)

ber.	C	52,78	H	4,03	N	11,20
gef.		53,02		4,24		11,54

3-Acetoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno-
[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LX)

LX entsteht in geringer Menge als Nebenprodukt bei der Darstellung von LIX, wenn man bei gleichem Ansatz wie oben 80-90° als Reaktionstemperatur wählt.

Da LX in Methanol unlöslich ist, kann es leicht abgetrennt werden. Aus heißem DMF erhält man durch tropfenweise Zugabe von Wasser farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 220°.

Analyse: $C_{13}H_{12}N_2O_4S$ (292,3)

3,724 mg Substanz 7,245 mg CO_2 1,256 mg H_2O
3,622 mg Substanz 0,325 ccm N_2 (23°/737 Torr)

ber.	C	53,42	H	4,14	N	9,58
gef.		53,24		3,78		9,89

3-Methoxy-2-phenyl-2H-4,6-dihydrothieno-
[3,4-c]pyrazol-5,5-dioxyd (LXI)

1 g (4,3 mMol) LV wird mit 1 g 30%-igem Wasserstoffperoxyd (8,8 mMol H_2O_2) in 10 ml Eisessig 2 Stunden auf 60-70° erwärmt. Im übrigen verfährt man, wie bei der Darstellung von LIX beschrieben.

Nach dem Reinigen mit Methanol und Aktivkohle erhält man 0,6 g (52% d. Th.) LXI als farblose Kristalle, die noch 2mal aus Methanol umkristallisiert werden. Schmp. 140-141°.

Analyse: $C_{12}H_{12}N_2O_3S$ (264,3)

3,684 mg Substanz 7,364 mg CO_2 1,477 mg H_2O

4,010 mg Substanz 0,392 ccm N_2 (26°/738 Torr)

ber. C 54,53 H 4,57 N 10,60

gef. 54,56 4,49 10,84

Herzlich danke ich den Herren Dr.A.Haag und Dr.K.Geibel für die Aufnahme und ihr Interesse an der Diskussion der IR-, Massen- und H-KMR-Spektren, Herrn H.Zankl für die Durchführung der Elementaranalysen und Frl. R.Schmidt für die Aufnahme von IR-Spektren.

Folgende Geräte wurden bei der Durchführung dieser Arbeit verwendet: IR-Doppelstrahlmonochromator Leitz Nr. 86, Massenspektrometer CH-4B der Firma Varian MAT, Kernresonanzspektrograph Jeol C 60 H und das Spektralphotometer Leitz-Unicam SP 800.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) W.Wilmanns, Klin.Wschr. 1962, 1170 ff.
- 2) W.Wilmanns, Dtsch.Med.Wschr. 1963, 900-907
- 3) A.M.Patterson, L.T.Capell und D.F.Walker,
The Ring Index, 2.Aufl. 1960, Amer.chem.Soc. Washington
- 4) B.R.Baker, M.V.Querry, S.R.Safir, W.L.McEwen und
S.Bernstein, J.org.Chemistry 12, 174 (1947)
- 5) E.W.McClelland und D.W.Stammers, J.chem.Soc.[London]
1948, 78
- 6) K.Gewald und G.Neumann, Chem.Ber. 101, 1933 (1968)
- 7) B.R.Baker, J.P.Joseph, R.E.Schaub, F.J.McEvoy und
J.H.Williams, J.org.Chemistry 18, 138 (1953)
- 8) U.Tergau, Dissertation, Erlangen 1962
- 9) R.Gompper, E.Kutter und W.Töpfl, Liebigs Ann.Chem. 659,
90 (1962)
- 10) A.Klau, Dissertation, Erlangen 1964
- 11) St.v.Niementowski, J.prakt.Chem. 2, 51, 564 (1895)
- 12) H.Pirner, Dissertation, Erlangen 1965
- 13) Yoshikata Kuwayama, Yakugaku Zasshi, 82, 1028 (1962)
C.A. 58, 5687g (1963)
- 14) H.Wamhoff und F.Korte, Chem.Ber. 99, 872 (1966)
- 15) C.A. 64, 8203a, 19635b (1966); 66, 2581y, 65500v (1967);
67, 100149g (1967); 68, 2912b, 2913c (1968)
- 16) E.C.Taylor und K.S.Hartke, J.Amer.chem.Soc. 81,
2456 (1959)
- 17) E.C.Taylor und P.K.Loeffler, J.Amer.chem.Soc. 82,
3147 (1960)
- 18) E.C.Taylor und R.W.Hendess, J.Amer.chem.Soc. 87,
1995 (1965)
- 19) E.C.Taylor und J.G.Berger, Angew.Chem. 78, 144 (1966)
- 20) E.C.Taylor und J.G.Berger, J.org.Chemistry 32,
2376 (1967)
- 21) A.M.Chako, Dissertation, Univ.of North Carolina, Chapel
Hill 1965; Dissertation Abstr. 26(7), 3627 (1966)

- 22) M.Robba, J.M.Lecomte und M.C.de Sevrécourt,
C.R.hebd.Séances Acad.Sci. 264(c), 100 und 207 (1967)
- 23) H.Fießelmann, Angew.Chem. 71, 377 (1959)
H.Meckl, Dissertation, Erlangen 1958
- 24) W.Ried und R.Gieße, Angew.Chem. 80, 122 (1968)
W.Ried und R.Gieße, Liebigs Ann.Chem. 713, 143 (1968)
- 25) V.I.Shvedov, V.K.Ryzhkova und A.N.Grínev,
Izobret.Prom.Obratzy, Tovarnye Znaki 43(5), 24 (1966);
C.A. 65, 2278f (1966); Khim.Geterotsíkl.Soedin
1967(3) 459; C.A. 68, 59519h (1968)
- 26) J.F.Meyer und E.C.Wagner, J.org.Chemistry 8, 239 (1943)
- 27) E.C.Taylor und N.W.Kalenda, J.Amer.chem.Soc. 78,
5108 (1956)
- 28) H.Schaffer, Dissertation, Erlangen 1964
- 29) K.Gewald, Chem.Ber. 99, 1002 (1966)
- 30) R.Gompper, M.Gäng und F.Saygin, Tetrahedron Letters
[London] 1966, 1885
- 31) Schweizer Pat. 408945; C.A. 66, 37948d (1967)
- 32) S.Wild, Diplomarbeit, Erlangen 1964
- 33) K.H.Büttner, Dissertation, Erlangen 1961
- 34) F.Memmel, Dissertation, Erlangen 1955
R.Ríppel, Dissertation, Erlangen 1965
- 35) G.Shaw und D.N.Butler, J.chem.Soc.[London] 1959, 4040
- 36) L.Claísen, Liebigs Ann.Chem. 287, 360 (1895)
- 37) R.L.Shriner und F.W.Neumann, Chem.Reviews 35, 368 (1944)
- 38) A.E.Erickson und P.E.Spoerri, J.Amer.chem.Soc. 68,
400 (1946)
- 39) L.O.Ross, L.Goodman und B.R.Baker, J.Amer.chem.Soc. 81,
3108 (1959)
- 40) S.A.Harris, R.Mozingo, D.E.Wolf, A.N.Wilson und
K.Folkers, J.Amer.chem.Soc. 67, 2102 (1945)
- 41) G.R.Pettit und E.E.van Tamelen, Org.Reactions 12,
356 (1962)
- 42) J.Schlenker, Ber.dtsch.chem.Ges. 34, 2812 (1901)
- 43) R.Mozingo und J.H.McCracken, Org.Syntheses,
Coll.Vol. 3, 258 (1962)
- 44) N.B.Chapman und D.Q.Russel-Hill, J.chem.Soc.[London]
1956, 1563

- 45) A.Maggiolo und A.P.Phillips, J.org.Chemistry 16, 376 (1951)
- 46) D.J.Brown, E.Hoerger und S.F.Mason, J.chem.Soc.[London] 1955, 4035
- 47) T.L.V.Ulbricht, Purines,Pyrimidines and Nucleotides and the Chemistry of Nucleic Acids, S.19, Pergamon Press Oxford (The MacMillan Comp. New York) 1964
- 48) S.J.Angyal und C.L.Angyal, J.chem.Soc.[London]1952, 1461
- 49) A.Albert, Chemie der Heterocyclen, S.54 Verlag Chemie, Weinheim/Bergstr. 1962
- 50) E.C.Taylor und A.Abul-Husn, J.org.Chemistry 31, 342 (1966)
- 51) R.Pütter in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Bd.X/3, S.23, Thieme-Verlag, Stuttgart 1965
- 52) J.R.Marshall u. J.Walker, J.chem.Soc.[London] 1951, 1004
- 53) J.F.Cavalla u. J.A.Willis, J.chem.Soc.[London] (C) 1967, 693
- 54) A.Albert, siehe Lit.49) S.63
- 55) D.J.Brown und L.N.Short, J.chem.Soc.[London] 1953, 331
- 56) H.Gulbertson, J.C.Decius und B.E.Christensen, J.Amer.chem.Soc. 74, 4834 (1952)
- 57) R.Hull, B.J.Lovell, H.T.Openshaw, L.C.Payman und A.R.Todd, J.chem.Soc.[London] 1946, 357
- 58) F.Arndt, Angew.Chem. 61, 397 (1949)
- 59) R.Gompper, Chem.Ber. 93, 187 und 198 (1960)
- 60) R.Gompper in A.R.Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol.2, S.245 ff. und S.263, Academic Press, New-York/London 1963
- 61) D.J.Brown, E.Hoerger und S.F.Mason, J.chem.Soc.[London] 1955, 211
- 62) J.M.Hearn, R.A.Morton und J.E.C.Simpson, J.chem.Soc.[London] 1951, 3318
- 63) D.J.Brown, E.Hoerger und S.F.Mason, J.chem.Soc.[London] 1955, 211 und 4035
- 64) S.F.Mason, J.chem.Soc.[London] 1957, 4874
- 65) H.Bredereck, G.Simchen und H.Traut, Chem.Ber. 100, 3664 (1967)

- 66) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski in A.R.Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol.1, S.341 ff. und S.403 ff., Academic Press, New-York/London 1963
- 67) W.N.Hartley und J.J.Dobbie, J.chem.Soc.[London] 75, 640 (1899)
- 68) A.J.Tomisek und B.E.Christensen, J.Amer.chem.Soc. 67, 2112 (1945)
- 69) M.P.V.Boarland und J.F.W.McOmie, J.chem.Soc.[London] 1951, 1218
- 70) M.Polonovski und H.Schmitt, Bull.Soc.chim.France 1950, 616
- 71) E.C.Taylor, A.McKillop und S.Vromen, Tetrahedron [London] 23, 885 (1967)
- 72) G.Brauer, Handbuch der Präparativen Anorganischen Chemie, 2.Aufl., Bd.I, S.325, Enke-Verlag, Stuttgart 1960
- 73) E.Spinner, J.chem.Soc.[London] 1960, 1237
- 74) A.Albert, The Acridines, Arnold, London 1951
- 75) D.J.Brown, J.Soc.chem.Ind. 69, 353 (1950)
D.J.Brown, J.appl.Chem. 2, 202 (1952)
- 76) A.Albert und R.Royer, J.chem.Soc.[London] 1949, 1148
H.E.Baumgarten und H.Chien-Fan Su, J.Amer.chem.Soc. 74, 3828 (1952)
- 77) N.Whittaker, J.chem.Soc.[London] 1951, 1565
- 78) R.Stroh in Houben-Weyl-Müller, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Band V/4, S.774, Thieme-Verlag, Stuttgart 1960
- 79) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski, Chemie der Heterocyclen, S.109, Springer-Verlag, Berlin 1968
- 80) L.Knorr, Ber.dtsch.chem.Ges. 16, 2597 (1883)
- 81) L.Knorr, Liebigs Ann.Chem. 238, 147 (1887)
- 82) W.Krohs und O.Hensel, Pyrazolone und Dioxypyrazolidine (Arzneimittelforschung 11.Beiheft), Editio Cantor, Aulendorf i. Württ. 1961
- 83) W.Dieckmann, Liebigs Ann.Chem. 317, 45 (1901)
- 84) C.Mannich, Arch.Pharmaz. 267, 700 (1929)
P.Friedländer, Fortschr.d.Teerfarbenfabrikation 16, 2446

- 85) A.R.Surrey, H.F.Hammer und C.M.Suter, J.Amer.chem.Soc. 66, 1933 (1944)
- 86) G.Thielicke, Diplomarbeit, Erlangen 1961
- 87) B.Eistert und M.Regitz, Liebigs Ann.Chem. 666, 97 (1963)
- 88) R.O.C.Norman, Principles of Organic Syntheses, S.316, Methuen und Co. Ltd. London 1968
- 89) R.B.Woodward und R.H.Eastman, J.Amer.chem.Soc. 66, 849 (1944)
- 90) R.B.Woodward und R.H.Eastman, J.Amer.chem.Soc. 68, 2232 (1946)
- 91) P.Karrer und H.Schmid, Helv.chim.Acta 27, 116/124 (1944)
- 92) H.Meckl, Dissertation, Erlangen 1957
G.Werner, Diplomarbeit, Erlangen 1958
- 93) C.A. 60, 6957a und 16025b (1964)
- 94) C.A. 61, 13316h (1964)
- 95) H.Wynberg, J.Amer.chem.Soc. 80, 364 (1958)
- 96) L.Knorr, Ber.dtsch.chem.Ges. 28, 706 (1895)
- 97) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski in A.R.Katritzky, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol.2, S.41, Academic Press, New-York/London 1963
- 98) L.A.Carpino, J.Amer.chem.Soc. 80, 5796 (1958)
- 99) W.Pelz, W.Püschel, H.Schellenberger und K.Löffler, Angew.Chem. 72, 967 (1960)
- 100) G.de Stevens, A.Halamandaris, P.Wenk und L.Dorfman, J.Amer.chem.Soc. 81, 6292 (1959)
- 101) A.R.Katritzky und J.M.Lagowski, s.Lit.97), S.66 und 70
- 102) L.Knorr, Liebigs Ann.Chem. 238, 137 (1887)
- 103) A.Michaelis und E.Brust, Liebigs Ann.Chem. 339, 149 (1905)
- 104) E.Grandmougin, E.Havas und G.Guyot, Chemiker-Ztg. 37, 812 (1913)
- 105) A.Spassow, Ber.dtsch.chem.Ges. 70, 1926 (1937) und 75, 779 (1942)

L e b e n s l a u f

Helmut Ludwig Schmidt,
geboren am 26. Mai 1937 in Nürnberg als Sohn
des Vertreters Johann Schmidt und seiner Ehefrau
Paula, geb. Lederer.

Vom September 1943 bis Juli 1947 besuchte ich die
Volksschule in Nürnberg. Anschließend trat ich in das
Humanistische Gymnasium in Fürth ein und wechselte
1951 in das Nürnberger Realgymnasium über, wo ich im
Juli 1956 das Reifezeugnis erhielt.

Mein Studium an der Universität Erlangen begann
ich zunächst mit zwei Semestern Mathematik und
Physik und wandte mich ab Winterhalbjahr 1957/58
völlig der Chemie zu. Im Dezember 1960 legte ich
die Diplom-Chemiker-Vorprüfung und im November 1963
die Diplom-Chemiker-Hauptprüfung ab. Die Diplom-
arbeit fertigte ich unter der Leitung von
Herrn Professor Dr. Hans Fießelmann an und
erhielt im Juli 1965 das Diplom.

Während der Semesterferien war ich mehrmals als
Werkstudent in verschiedenen Industrielabors und
Betrieben tätig und erteilte von 1962 bis 1967
Chemieunterricht an der Privatschule Paul Pfahler
in Nürnberg.

Seit Januar 1965 bin ich im hiesigen Institut für
Organische Chemie I als studentische bzw. wissen-
schaftliche Hilfskraft angestellt.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
